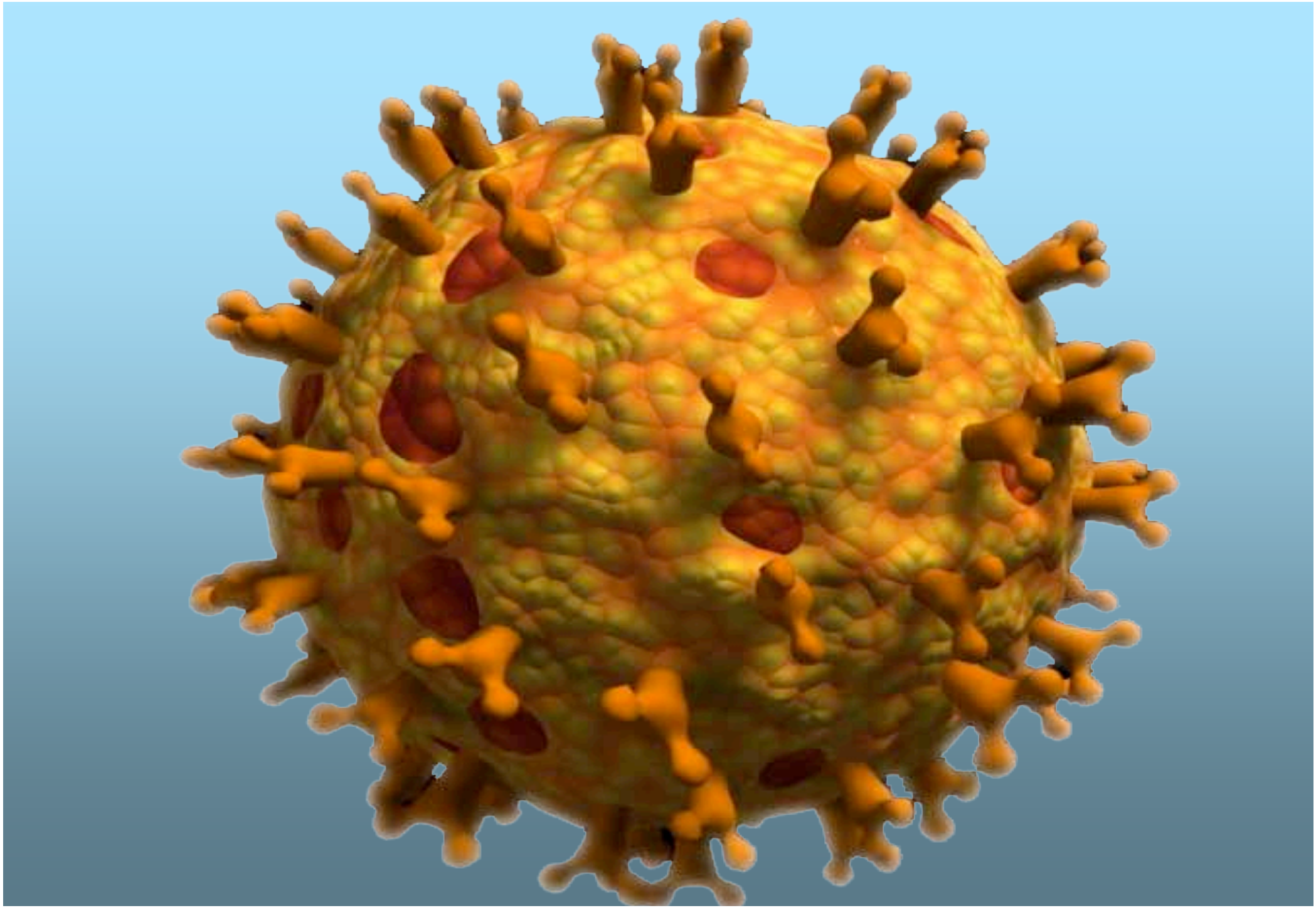
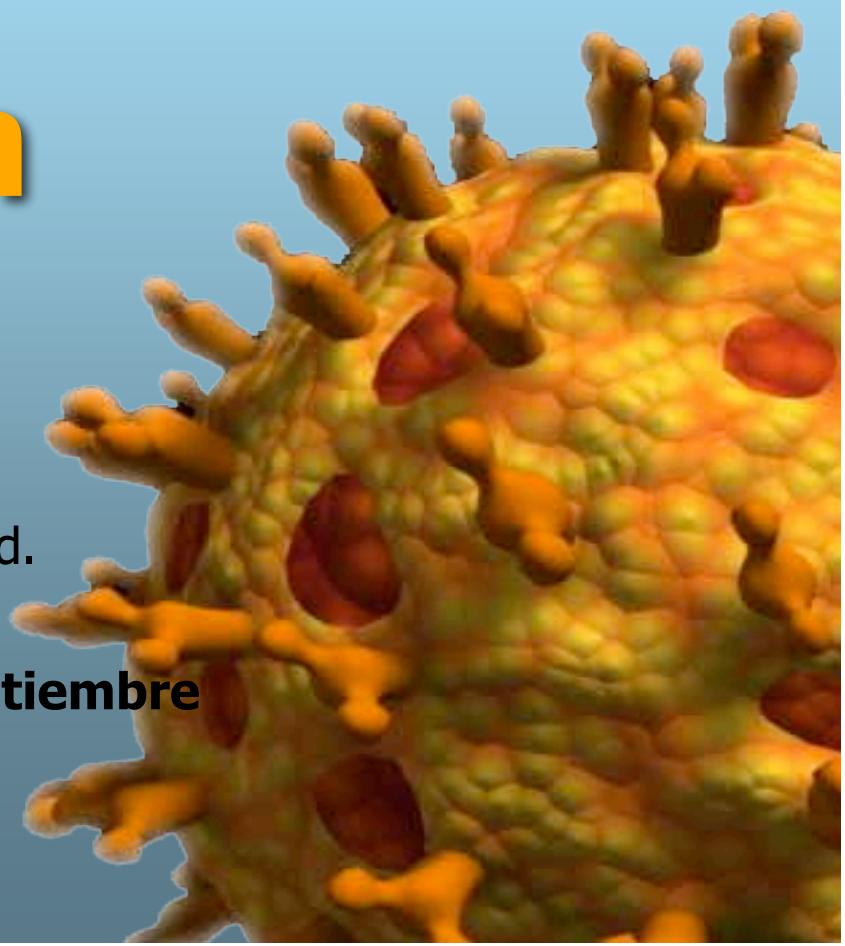


Gastroenteritis por Rotavirus en la Vida Real. Vacunación

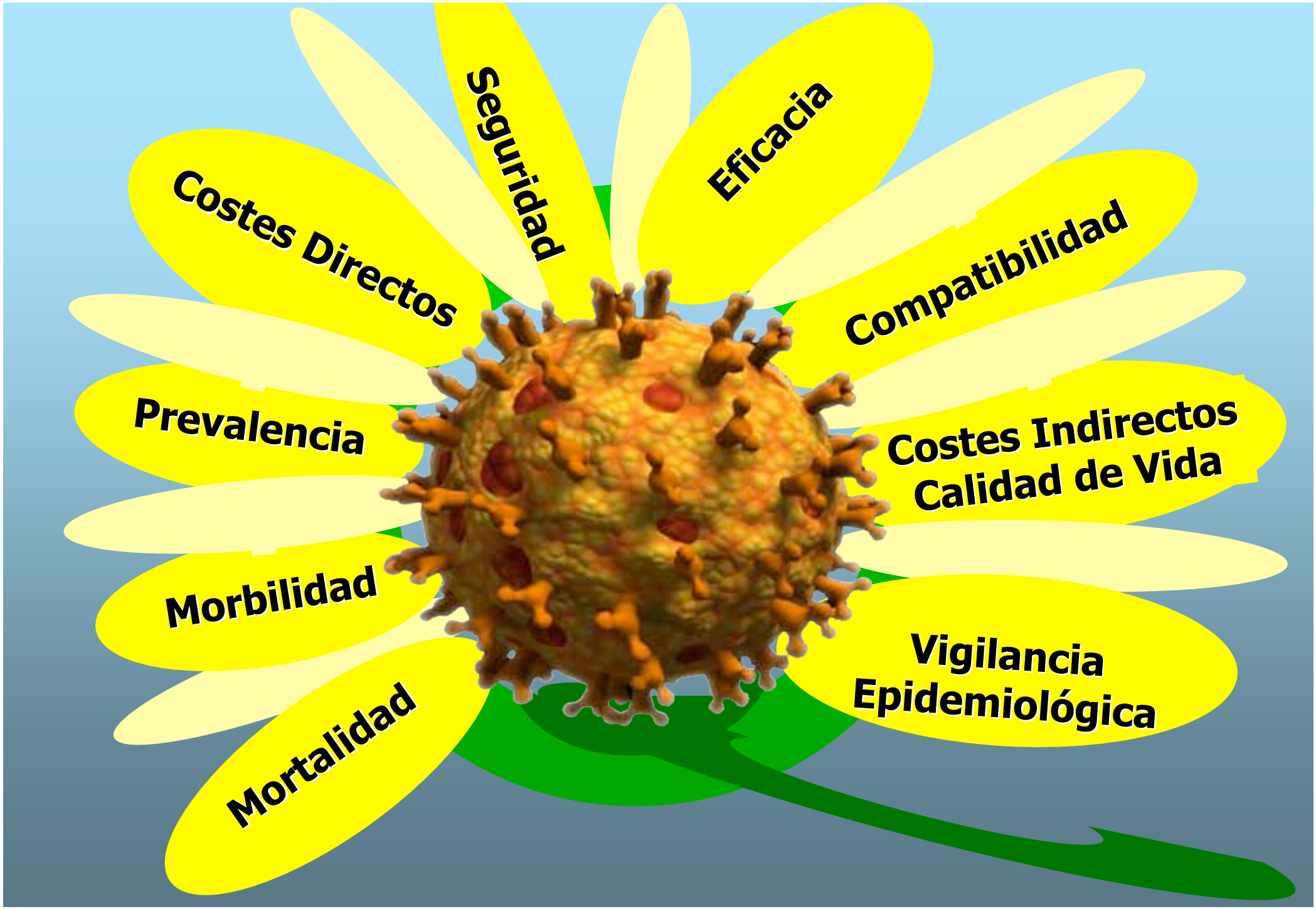
Dr. J.García Pérez

Jefe de la Unidad de Pediatría Social.
Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid.
Jgarciap.hnjs@salud.madrid.org

Congreso de Enfermería, Salamanca 24 Septiembre

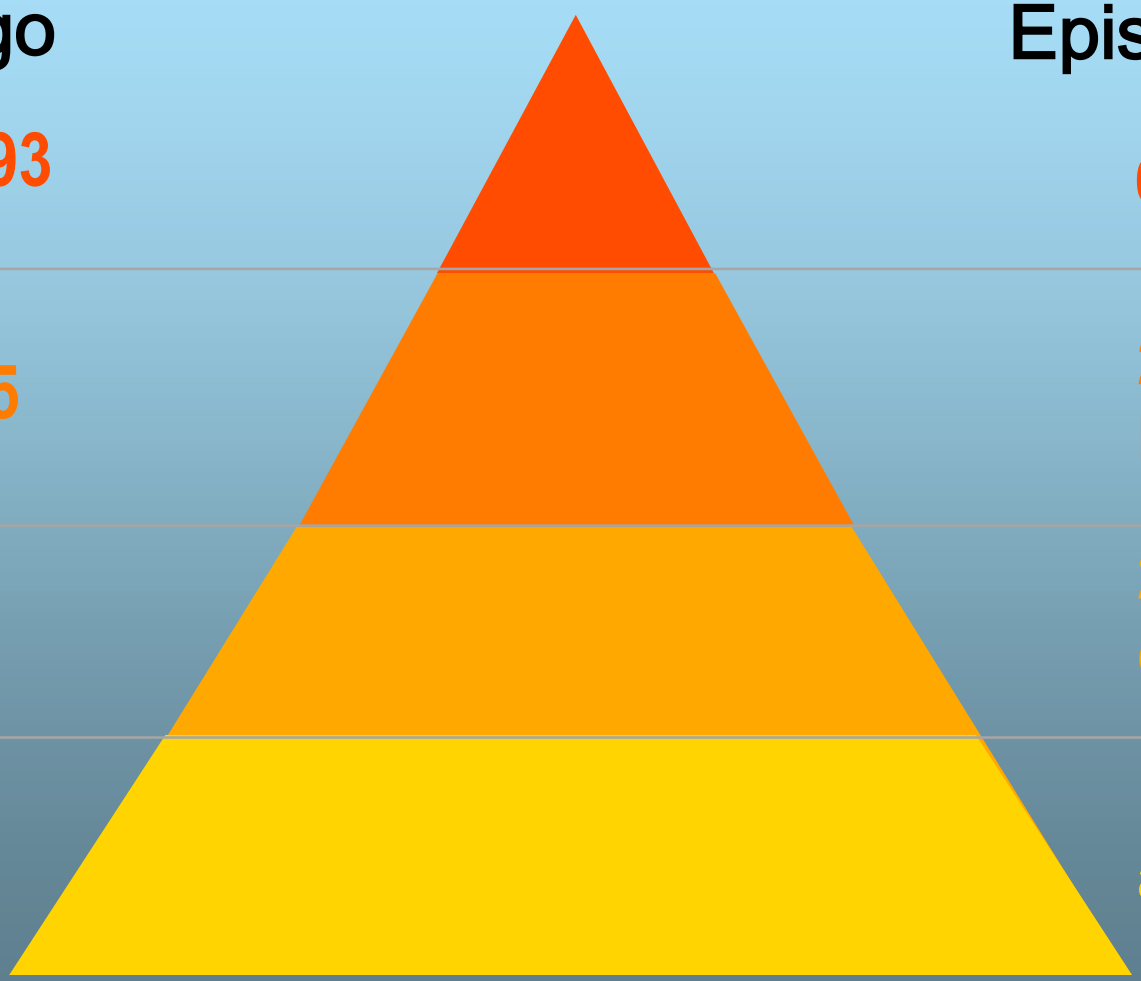


Rotavirus


Seguridad
Eficacia
Costes Directos
Compatibilidad
Prevalencia
Costes Indirectos
Calidad de Vida
Morbilidad
Vigilancia
Epidemiológica
Mortalidad

Carga estimada de la enfermedad por rotavirus en los niños menores de 5 años en el MUNDO

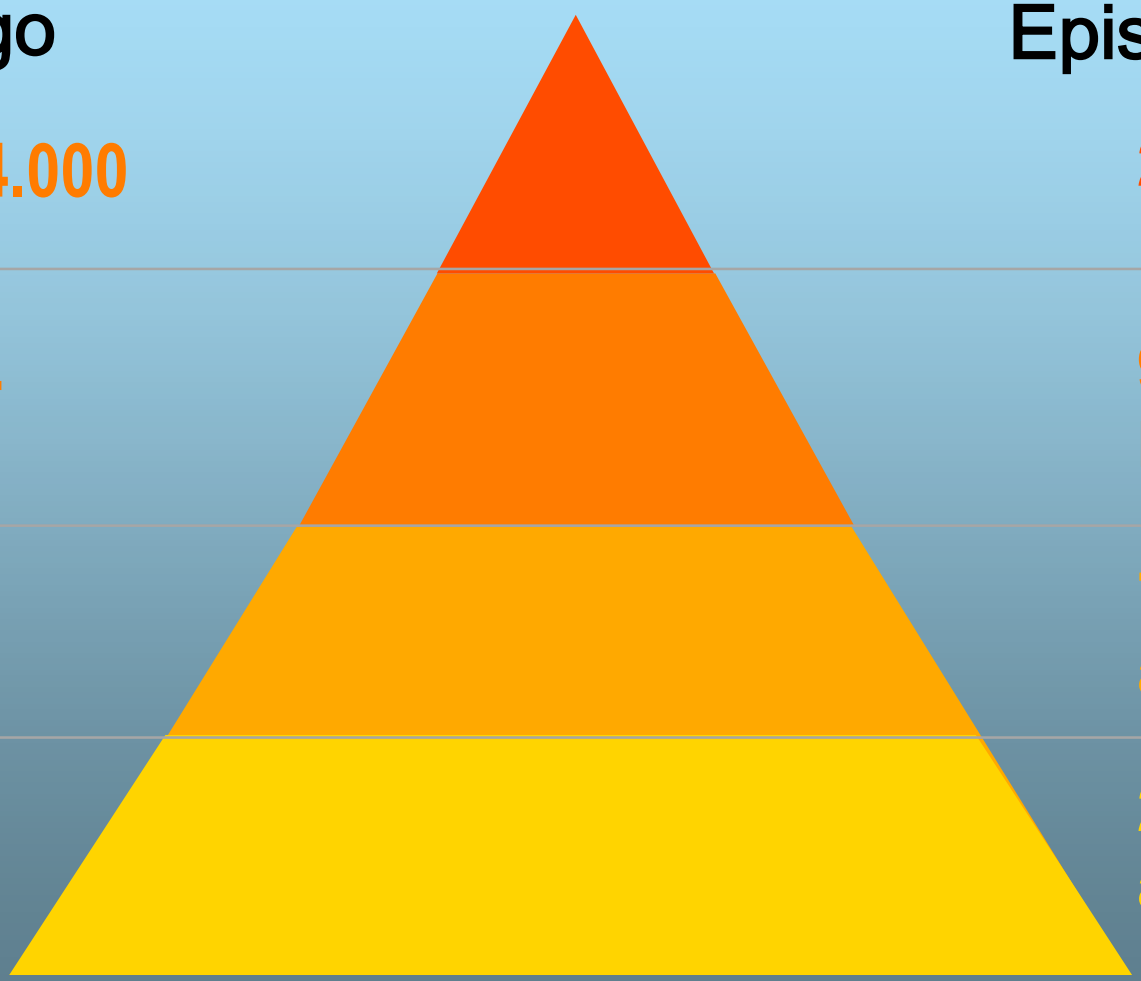
Riesgo	Episodios / año
1/ 293	600.000 muertes
1/65	2 millones de hospitalizaciones
1/5	25 millones de consultas ambulatorias
1/1	111 millones de casos atendidos en casa



Adaptado de Parashar UD et al. Emerg Infect Dis 2003;9:565–57

Carga estimada de la enfermedad por rotavirus en los niños menores de 5 años de la UNION EUROPEA

Riesgo	Episodios / año
1 / 14.000	231 muertes
1 / 54	90.000 hospitalizaciones
1 / 7	700.000 consultas ambulatorias
1 / 1	2,8 millones de casos atendidos en casa



Adaptado de Soriano-Gabarró M. PIDJ 2006;25: S7–S

En España, Valencia…Impacto en Atención Primaria

0-3

2.282(1/1000)

22.820

91.280 millones de casos atendidos en casa

Díez-Domingo J y cols. ROTAVIRUS GASTROENTERITIS AMONG CHILDREN UNDER FIVE YEARS OF AGE IN VALENCIA, SPAIN. The Pediatric Infectious Disease Journal: Volume 25; 455-457

Sobrecarga estacional del sistema sanitario

INFLUENZA

VRS

ROTAVIRUS

Jul Ago Sep Oct Nov Dic Ene Feb Mar Abr May Jun

Impacto nosocomial del rotavirus

- Supone 15 al 50% de todos los casos de rotavirus
- Causa del 31 al 87% de las diarreas nosocomiales
- Supone un coste adicional medio de 2000 euros por ingreso
- Infraestimación sistemática – Pocos datos fiables

Country	Duration of Hospital Stay (d)		Extra Length of Stay
	Hospitalizations With RV	Hospitalizations Without RV	
France	N/A	N/A	+3.3
	8.9	4.0	+4.9
	6.3 (4.3–8.3)†	3.6 (2.3–5.9)	+2.7
	8.1 (5.5–10.7)‡	3.1 (2.2–4.0)‡	+5.0‡
	8.3 (4.6–12.0)§	3.9 (2.3–5.2)§	+4.4§
	7.7‖	4.1‖	+3.6‖
Italy	6.4	4.7	+1.7
Poland	N/A	N/A	+5.9
Spain	8.5 (2.7–14.3)‖	6.7 (2.1–11.3)‖	+1.8‖
United Kingdom	15.0	11.0	+4.0

Country	Additional Cost/Nosocomial Episode	Year
France	€+2485	2004
	€+1974*	2003
Poland†	€+135*	1996 (1993 data)
United Kingdom (Ireland)	€+1070*	2000
Austria	€+1539*	2001
	€+2602*	2001

Gleizes O. Pediatr Infect Dis J 2006;25: s12-s15
Chandran A. J Pediatr 2006;149:441-447.

Español
Farmacoeconomía

Impacto en España REVEAL

Niños < 5 años incluidos en el estudio
N= 801

Edad media: 1,7 ± 1,1 meses

Sexo: 55%♂

RV NO DETERMINADO
N= 29

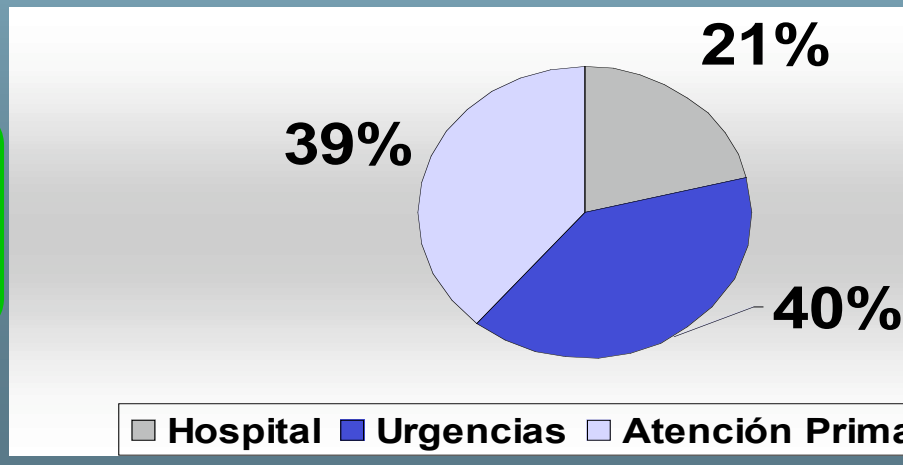
RV -
N=520
(67,4%)

RV +
N=252
(32,6%)

CASOS HOSPITALIZADOS
N= 46
(9%)

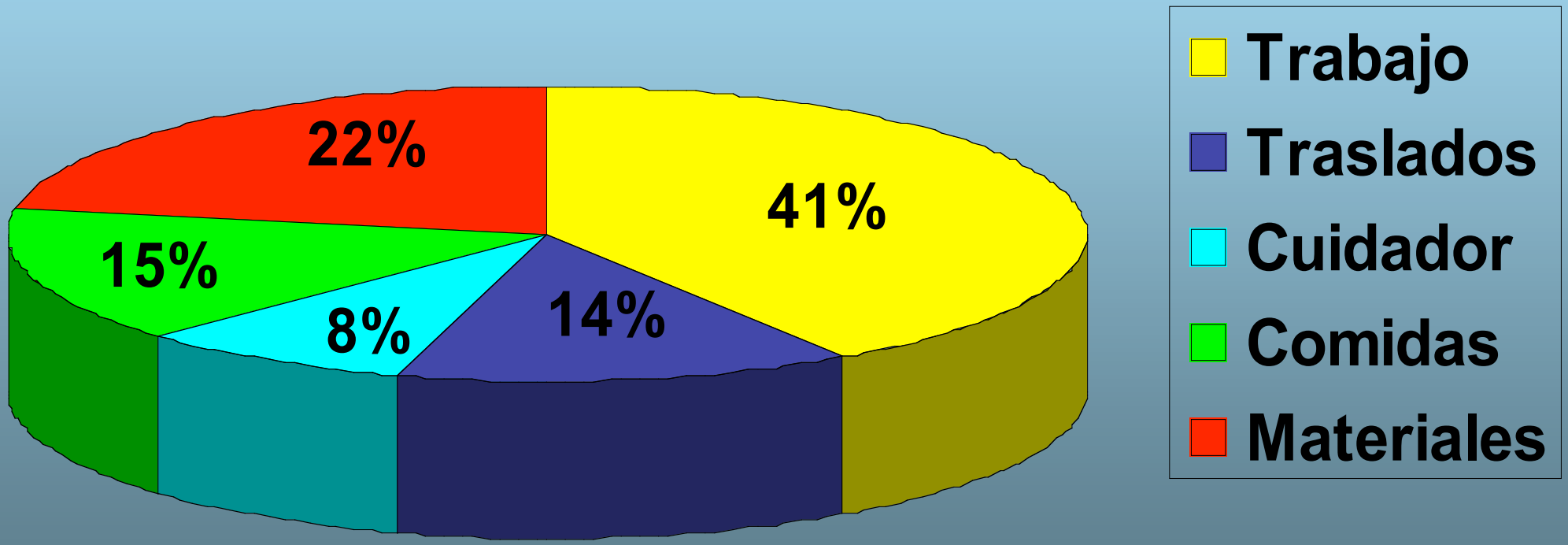
CASOS URGENCIAS
N= 185
(36%)

CASOS AP
N= 289
(56%)



Estimación de costes indirectos en Galicia: Protocolo RICE (Resultados preliminares)

Repartición de los costes indirectos globales medios por episodio de GEA con respecto al coste total



Bouzón Alejandro M, López Sousa M, Martinón-Torres F, Redondo Collazo L, et al.

Estimación de costes indirectos en Galicia: Protocolo RICE (Resultados preliminares)

Costes indirectos globales y en función de la etiología

Costes (euros)	GLOBAL	ROTAVIRUS (n=52)	NO ROTAVIRUS (n=34)	P
Trabajo*	109,4	146,4	52,0	P=.140
Traslados**	36,3	48,3	17,7	P=.045
Cuidador	22,6	28,5	13,5	P=.562
Comidas	39,7	57,8	11,6	P=.007
Material	59,9	59,9	60,1	P=.410
TOTAL	**268,1**	**427,6**	**163,8**	**P=.002**

Bouzón Alejandro M, López Sousa M, Martinón-Torres F, Redondo Collazo L, et al.

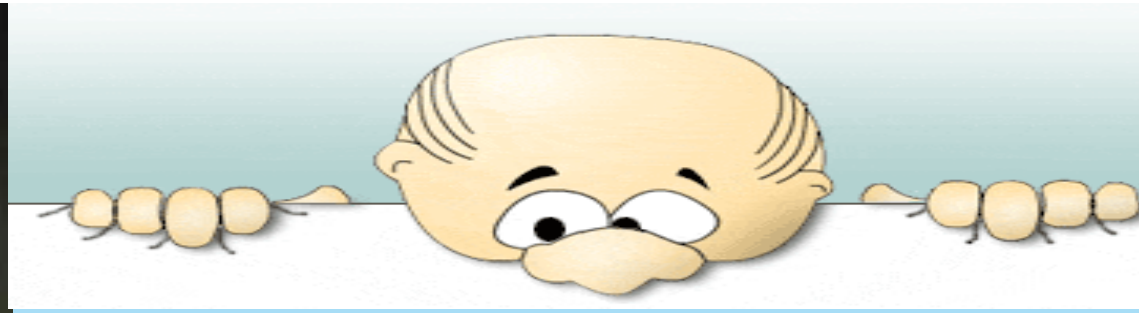
INFECCION POR ROTAVIRUS: UNIVERSAL E INEVITABLE

- Elevada carga a pesar de las medidas de higiene y de la disponibilidad de la rehidratación oral
  - En los países en desarrollo: muertes, principalmente
  - En los países industrializados: recursos y carga económica

La vacunación constituye el mejor método de prevención de la infección por rotavirus y constituye desde los 80 una prioridad para la Organización Mundial de la Salud (WHO) y para la Alianza Global para Vacunas e Inmunizaciones (GAVI)

Parashar UD et al. Emerg Infect Dis 2003;9:565–572

¿Disponemos de tratamientos eficaces frente al rotavirus ?



- No antivirales específicos
- Tratamiento de soporte: **rehidratación**
- Otros tratamientos:
  - Potentilla tormentilla
  - Lactobacillus casei
  - Polvos de Qiwei Baizhu
  - Nitazoxamida

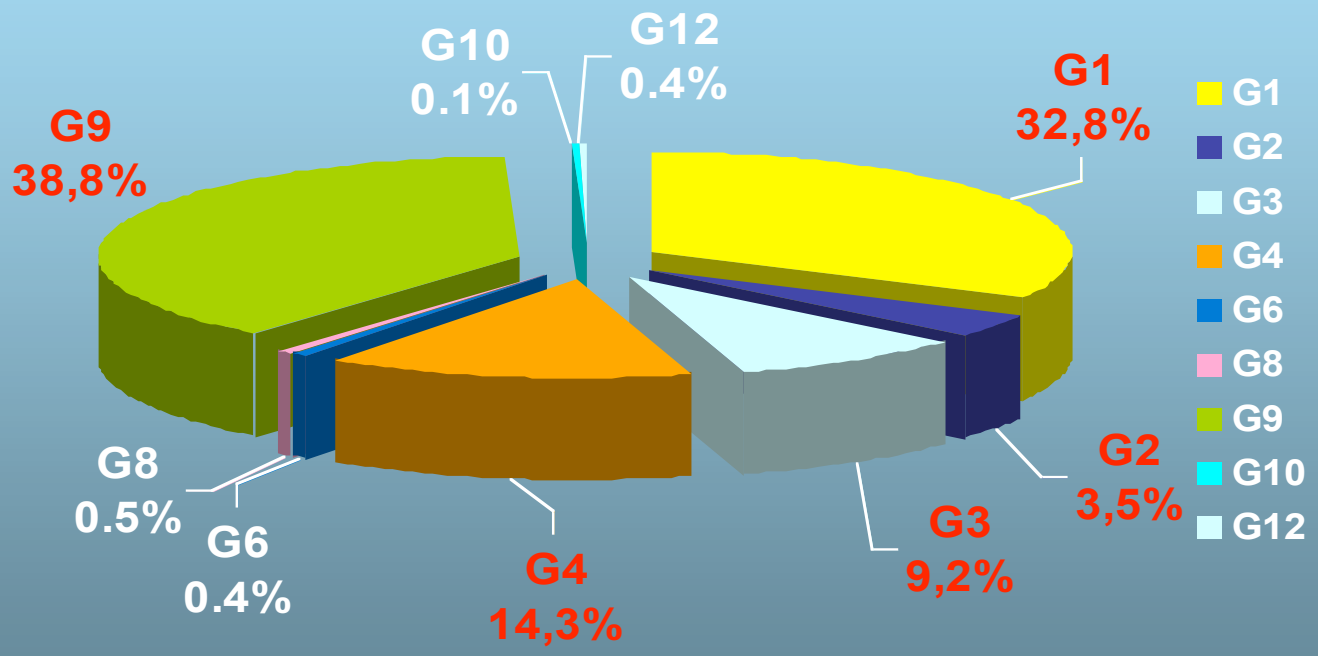
Salazar-Lindo. BMC Pediatrics 2004;4:18
Shuang-Teng H. World J Gastro 2001;7:735-740
Subbotina MD. PIDJ 2003;22:706-710
Rossignol JF. Lancet 2006;368;124-129.

ΙΣ ΧΣ
Ο
Ω
Η

¿ Y qué serotipos incluir en la vacuna ?

Más del 98% de las GERV de Europa occidental se deben a cinco serotipos de rotavirus

- Aunque existe una gran variedad de rotavirus, los serotipos G1, G2, G3, G4 y G9 provocaron el 98% de las GERV en los niños europeos[1]



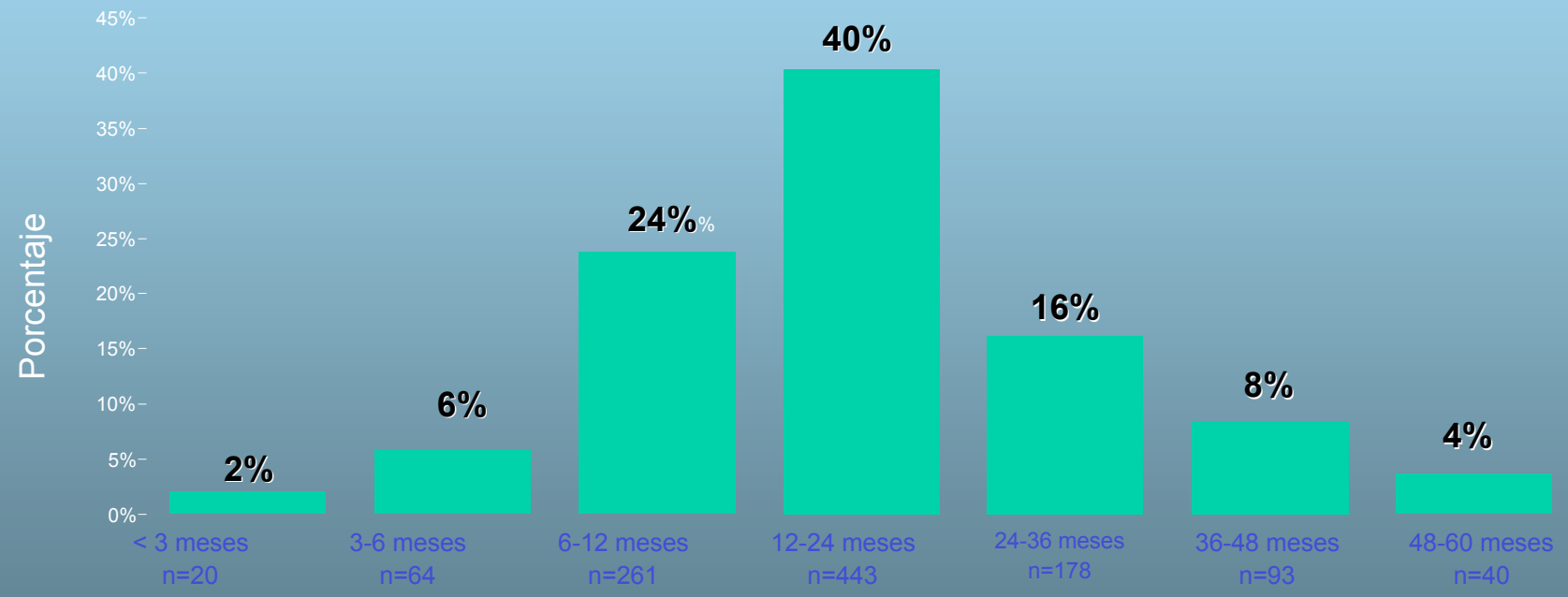
Distribución de los serotipos circulantes en la gastroenteritis por rotavirus en niños (2004-2005)[2]

De REVEAL: estudio observacional prospectivo de la GEA en 2.846 ni
menores de 5 años que recibieron asistencia sanita
en 2004–2005, en determinadas regiones de siete paí
Resultados corregidos en función de las tasas de participación y la frac
de muest
Análisis mediante RCP en 1031 muestras de he

1. *Van Damme P et al. J Infect Dis 2007:195 (Suppl 1) S17-S25.*
2. *Van Damme P et al. ESPID 2007 poster.*

Cerca del 90% de las gastroenteritis por rotavirus ocurren entre los 3 meses y los 3 años de edad

- La incidencia máxima de la GERV se sitúa entre los 6 y los 24 meses de edad.
- El 86 % de todas las GERV se producen en niños de 3 meses a 3 años de edad.

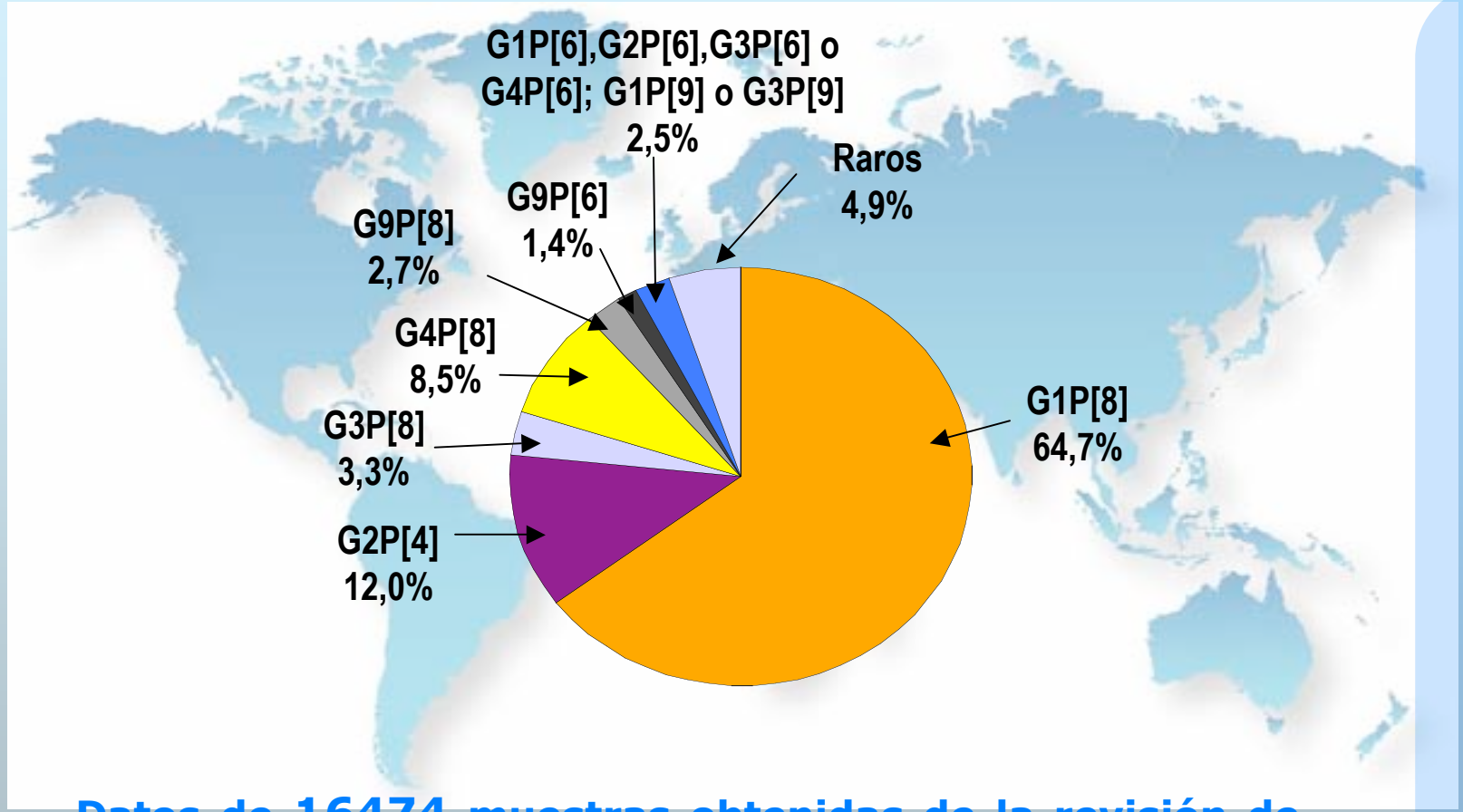


Distribución por edad de los casos infantiles de GERV en todos los ámbitos en Europa (2004-2005)

Del estudio REVEAL[1]: estudio observacional prospectivo de la GEA en 2
niños menores de 5 años que recibieron asistencia sanit
En 2004–2005, en determinadas regiones de siete pa
Total de casos de GEA: 2

1. Van Damme P et al. J Infect Dis 2007;195(suppl 1):S4-S16.
2. Informe mundial de REVEAL , Julio de 2007;SPMSD, datos de archivo.

Epidemiología del rotavirus en el MUNDO

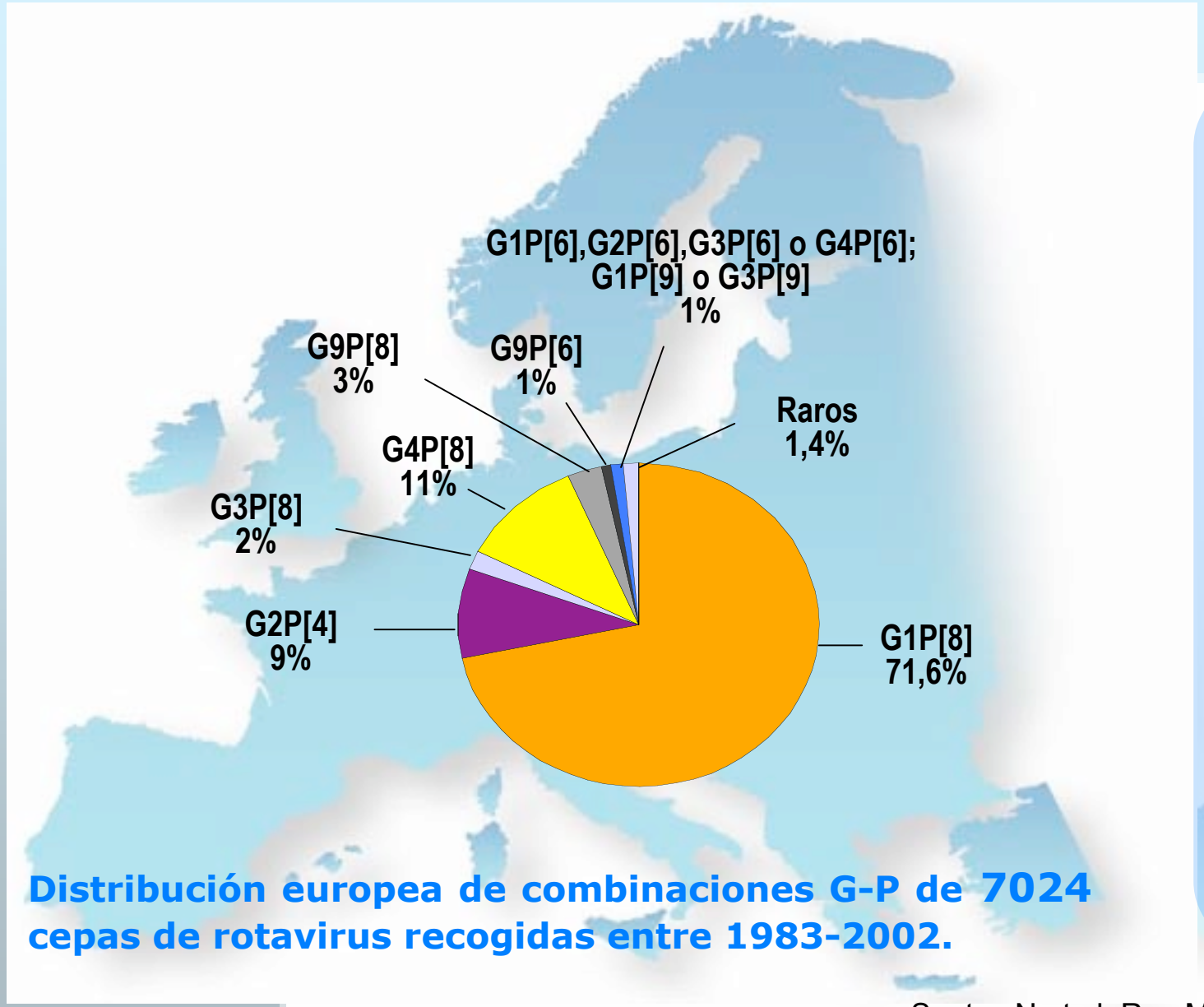


G1P[8] + G2P[4] + G3P[8] + G4P[8] = 88,5% cepas recogidas en el mundo

Datos de 16474 muestras obtenidas de la revisión de 124 estudios publicados entre 1989 y 2004 en 52 países de los cinco continentes.

Santos N et al. Rev Med Virol, 2005;15(1):29-56

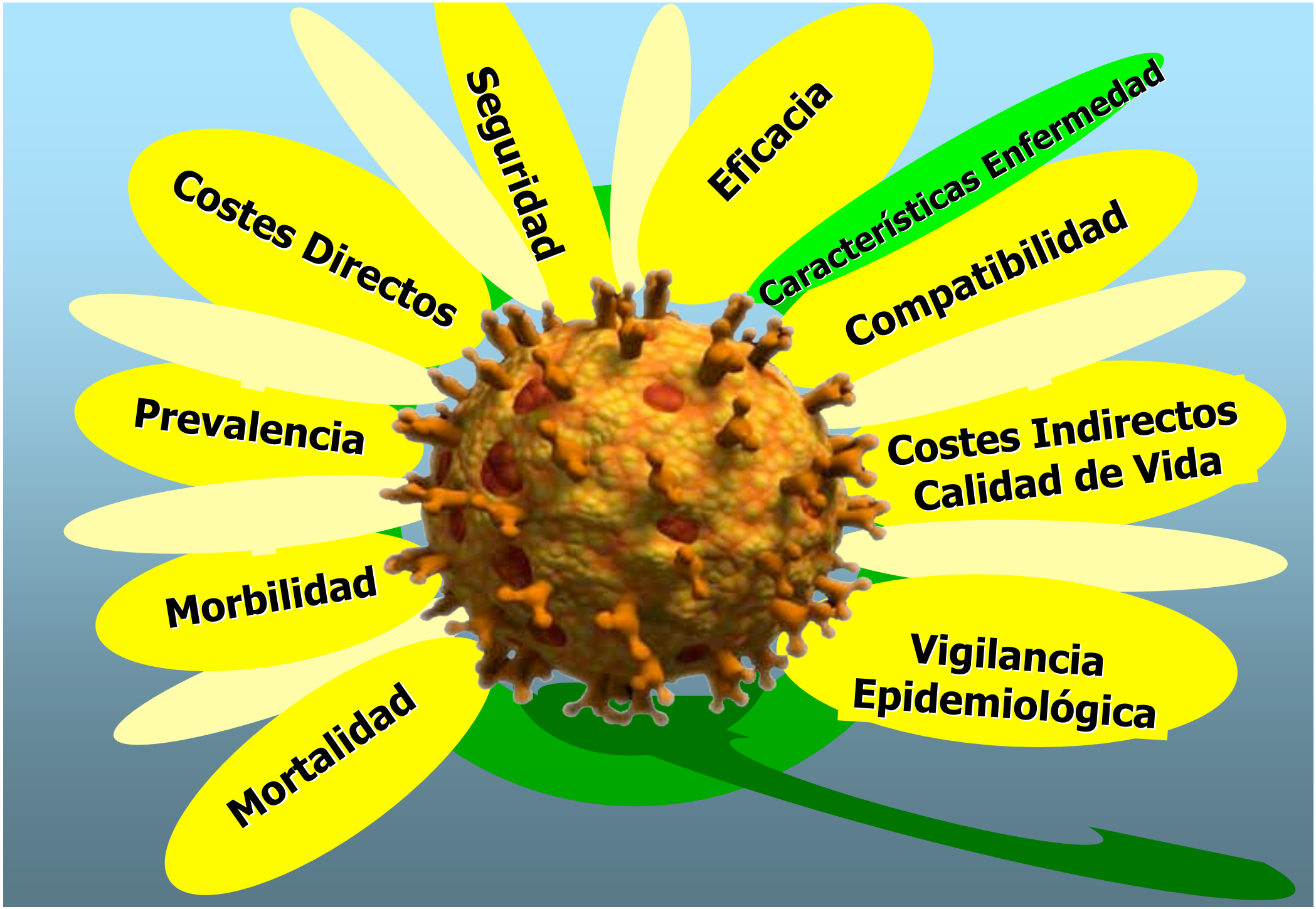
Epidemiología del Rotavirus en EUROPA



Distribución europea de combinaciones G-P de 7024 cepas de rotavirus recogidas entre 1983-2002.

G1P[8]
+
G2P[4]
+
G3P[8]
+
G4P[8]
=
>90% cepas recogidas en Europa

Santos N et al. Rev Med Virol, 2005;15(1):29-56


Seguridad
Eficacia
Características Enfermedad
Compatibilidad
Costes Directos
Prevalencia
Costes Indirectos
Calidad de Vida
Morbilidad
Vigilancia
Epidemiológica
Mortalidad

El rotavirus es muy contagioso y causa infección de manera inevitable

- El rotavirus es muy contagioso, hacen falta pocas partículas para causar infección[1]
- El rotavirus se propaga principalmente por vía fecal-oral, pero existen otras vías de transmisión:[1,2,3]
  - A través de las secreciones respiratorias
  - Por contacto con superficies contaminadas
- El rotavirus sobrevive durante semanas en el agua potable y de uso recreativo[1]
- Es improbable que un suministro de agua limpia y una buena higiene reduzcan de manera considerable la transmisión del virus[3]

1. Bishop RF. Arch Virol 1996;12(suppl):119-128.
2. Gray J et al. J Pediatr Gastroenerol Nutri2008;46(suppl 2): S24-31.
3. Manifiesto de la OMS. WER 2007;82:285–296.

La enfermedad por rotavirus es imprevisible y potencialmente grave

- La enfermedad por rotavirus puede ser especialmente grave en:
  - Lactantes 1
  - Prematuros
  - Pacientes inmunodeprimidos1
- La mayoría de los casos son leves, pero la gravedad es imprevisible2,3
- Un caso leve puede convertirse rápidamente en grave y potencialmente mortal2
- Los síntomas son:
  - Vómitos intensos3
  - Diarrea profusa1
  - Fiebre3
- Las complicaciones más frecuentes son:
  - Deshidratación intensa (isotónica o hipertónica)1,4
  - Otras: convulsiones, desequilibrio hidroelectrolítico4

1. Raebel MA, Ou BS. Pharmacotherapy 1999;19(11):1279-1295.
2. Van Damme P et al. Lancet Infect Dis 2006;6:805-12.
3. Clark HF et al. Pediatr Ann 2004;33(8):537-543.
4. Leung AKC et al. Adv Ther 2005;22(5):476-487.

Vacunas frente a Rotavirus disponibles en Europa:

- Actualmente existen en el mundo tres vacunas antirrotavíricas
  1. **Rotarix®** (monovalente, rotavirus humano: GSK)
  2. **RotaTeq®** (pentavalente, rotavirus resortantes humanos-bovinos, SPMSD)
  3. **Cepa Lhanzou (cepa ovina)**
     - Escasa información sobre se seguridad y eficacia, disponible únicamente en China

1. Dennehy P. Clin Microbiol Rev 2008; 21:198-208.
2. http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_suppliers/en/index.htm visitada en octubre de 2008

Vacunas antirrotavirus

Fabricante Nombre comercial	Pauta de dosificación(*)	Origen
 Rotarix®	**2** dosis **orales** 1ª dosis: desde las 6 semanas 2ª dosis: desde las 10-24 semanas Mínimo 4 semanas entre dosis	Humana atenuada, cepa G1[P8]
 Rotateq®	**3** dosis **orales** 1ª dosis: 6-12 semanas 2ª dosis: 4 a 10 semanas después 3ª dosis: hasta la semana 32**	Bovina/humana reasortante pentavalente G1,G2,G3,G4, & P[8]

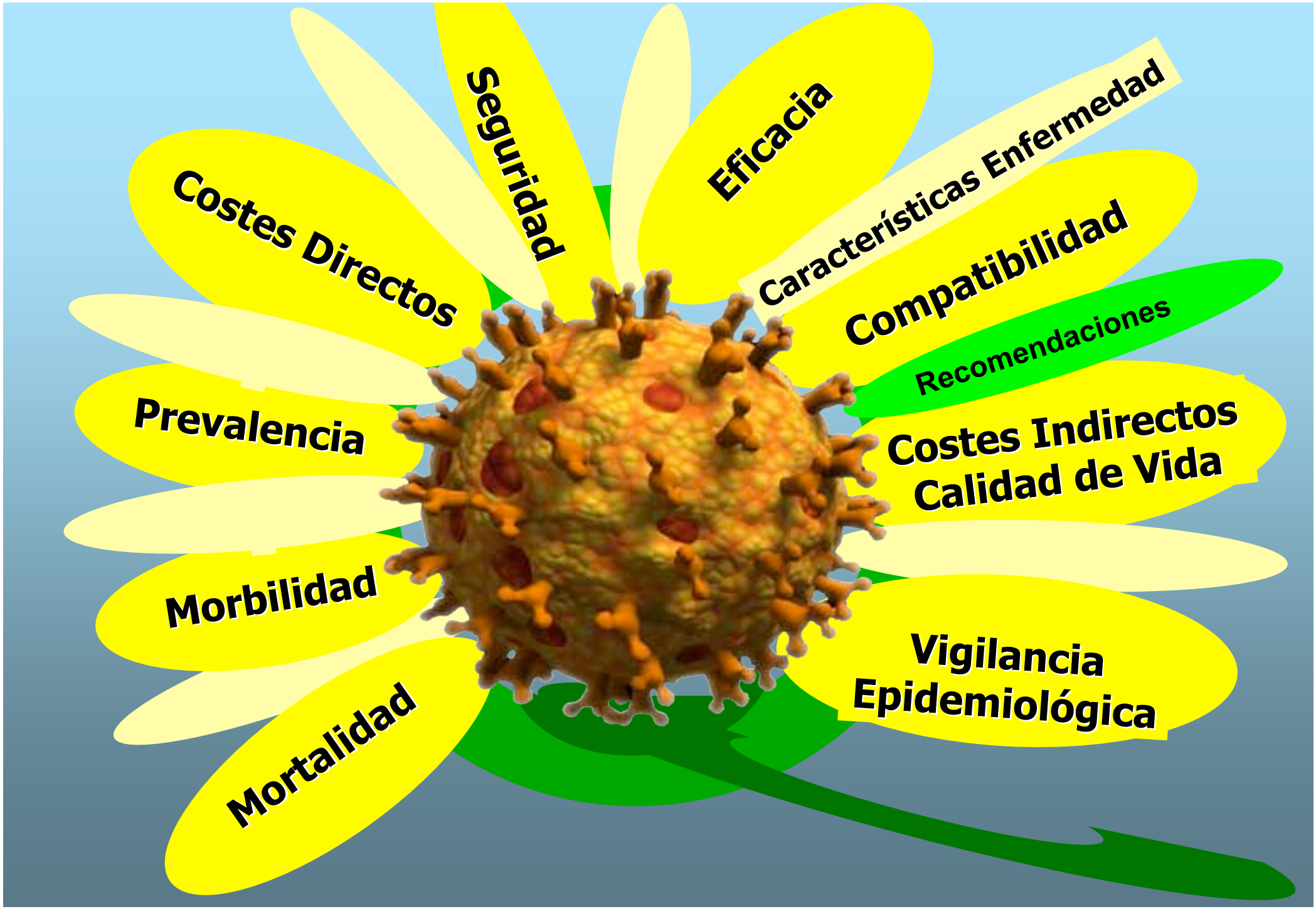
(*) Datos extraídos de las fichas técnicas de Rotarix® y Rotate

**** Ficha Técnica EEUU. Recomendaciones de la ACIP**

Vacunas antirrotavirus

Fabricante Nombre comercial	Situaciones especiales	Presentación
	- Prematuros ¿? - Lactancia materna ¿? - Regurgitación: Repetir	NUEVO: Líquida ya reconstituida. Administración directa
	- Prematuros: OK - Lactancia materna: OK - Regurgitación: NO repetir	Líquida ya reconstituida – administración directa

(*) Datos extraídos de las fichas técnicas de Rotarix® y Rotate


Seguridad
Eficacia
Características Enfermedad
Compatibilidad
Recomendaciones
Costes Directos
Prevalencia
Costes Indirectos
Calidad de Vida
Morbilidad
Vigilancia
Epidemiológica
Mortalidad

Recomendaciones de la OMS para la vacunación contra el rotavirus

La OMS recomienda firmemente incluir la vacunación contra el rotavirus en los programas nacionales de vacunación allí donde los datos de la eficacia de la vacuna sugieran un impacto importante sobre la salud pública y se disponga de las infraestructuras y los mecanismos de financiación adecuados para sustentar la utilización de la vacuna.

1. WHO. WER 2007;32:285-296.

Las sociedades científicas defienden la necesidad de la vacunación contra el rotavirus en Europa

Por primera vez, dos importantes sociedades científicas pediátricas han trabajado juntas para publicar unas recomendaciones comunes

<u>Primera recomendación</u>[1]:

Ofrecer la vacunación antirrotavírica a todos los lactantes sanos de Europa.

Muchas sociedades científicas nacionales también han publicado recomendaciones[2]:

Alemania: Deutsh Akademie Fur Kinder, 2007

Francia: Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et de l'Association française de pédiatrie ambulatoire, abril de 2007
Groupe Francophone d'hépatologie, gastro-enterologie et nutrition pédiatrique, octubre de 2007

España: Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría, enero de 2008

Italia: Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica, Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, Società Italiana delle Cure Primarie, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, marzo de 2008

Bélgica: Vlaamse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2006

1.Vesikari T et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46(suppl 2):S38-S48.

CALENDARIO VACUNAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRIA 2008
Comité Asesor de Vacunas

VACUNAS	Edad MESES 0	2	4	6	12-15	15-18	Edad AÑOS 3-4	6	11-12	13-16
Hepatitis B[1] (madres HBsAg[-])	HB[2]	HB[2,3]	HB[5]	HB[2,3]					HB[4]	
Difteria[5] Tétanos Tosferina		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa[6]
Polio[7]		VPI	VPI	VPI		VPI				
H. Influenzae b[8]		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C[9]		MC	MC		MC[9]					
Sarampión[10] Rubeola Parotiditis					TV		TV			
Varicela[11]					Var		Var	Varicela		
Neumococo[12]		Pn7v	Pn7v	Pn7v	Pn7v					
Papilomavirus[13]									VPH	
Rotavirus[14]		ROTAV								
Gripe[15]				GRIPE			GRIPE			
Hepatitis A[16]					HA	HA	HA			

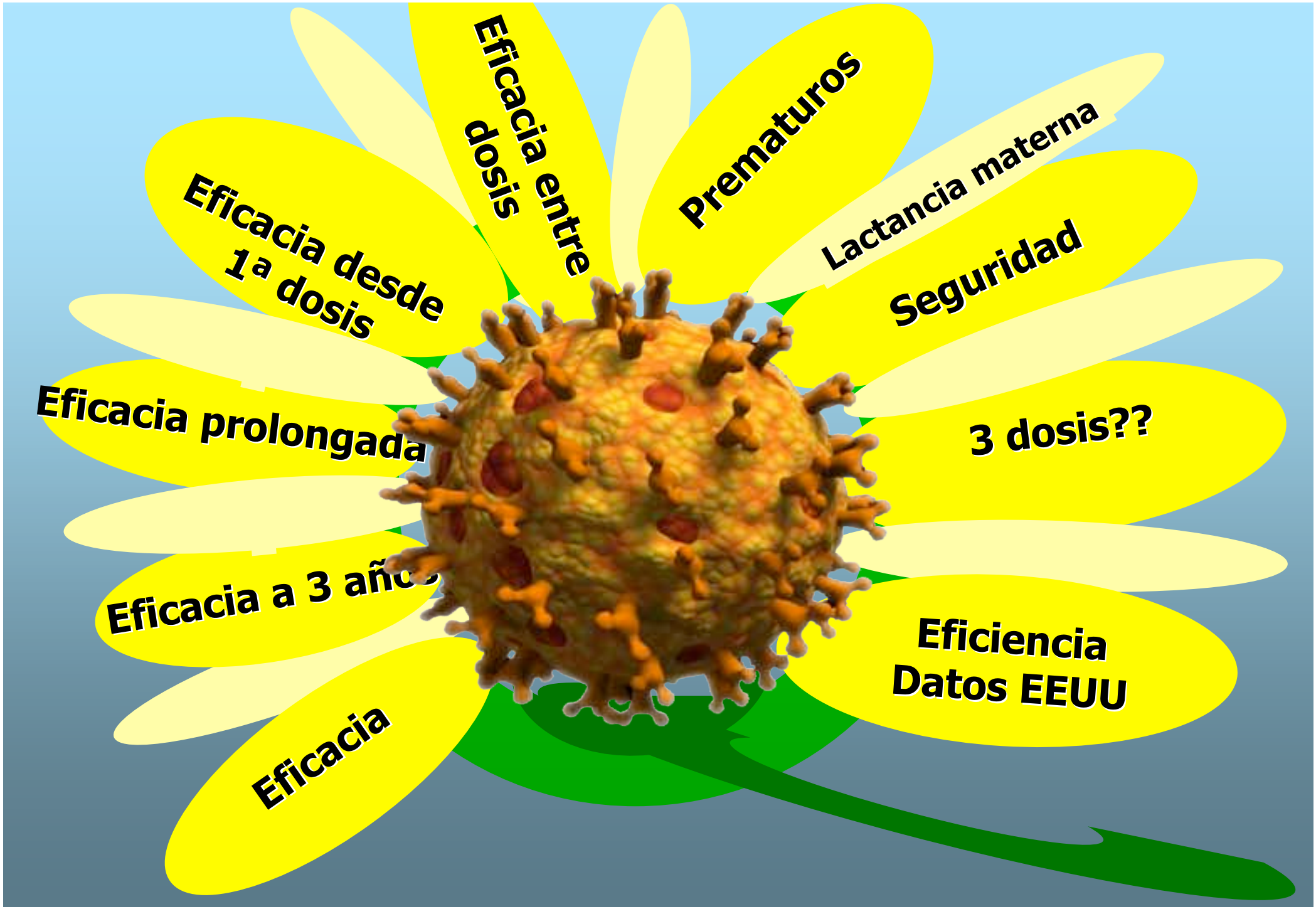
RECOMENDADAS — RECOMENDADAS EN RIESGO — Rango de edad recomendado — CATCH-UP

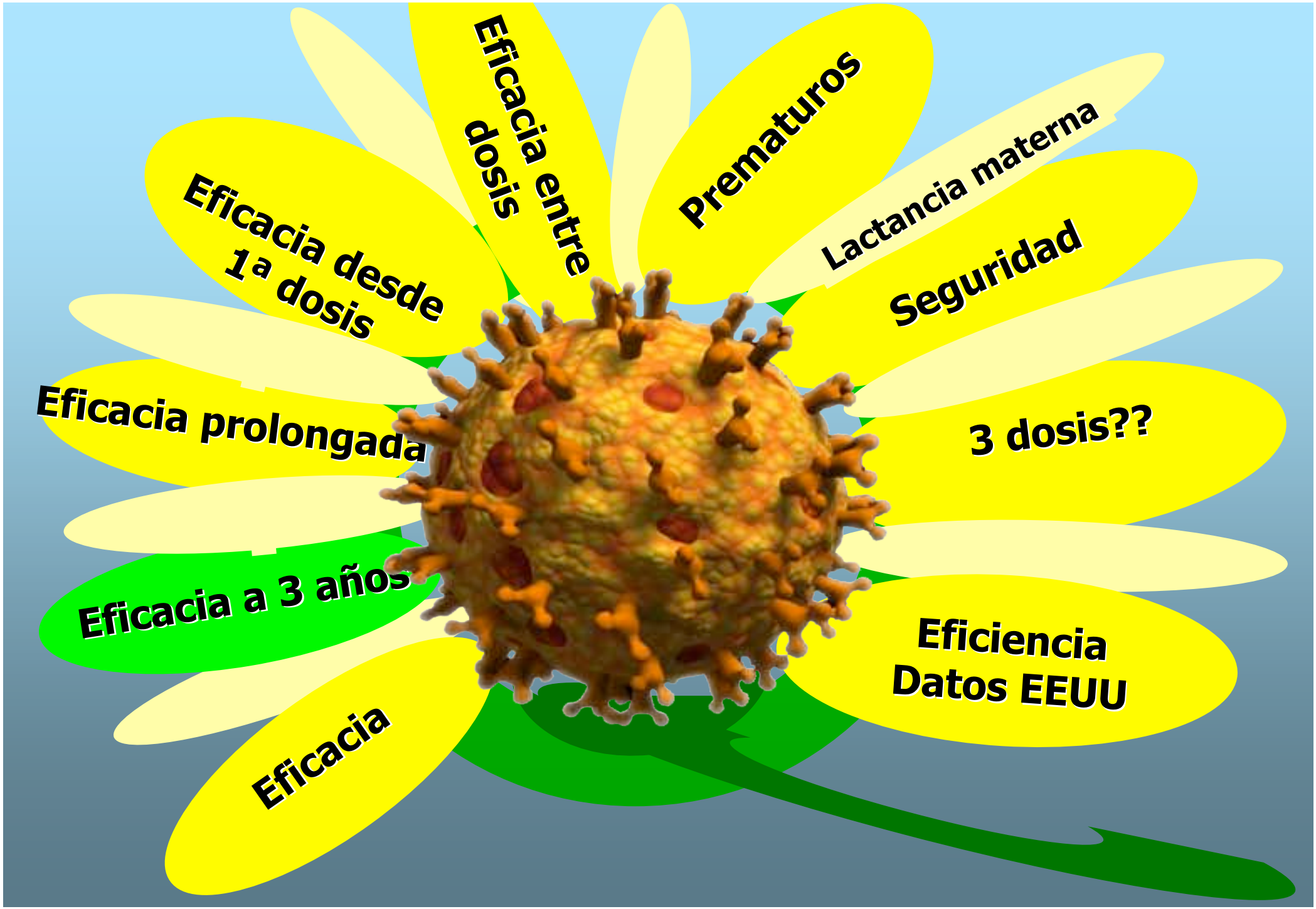
An Pediatr (Barc) 2008;68:63-69. *www.vacunasaep.org*

Vacuna frente a Rotavirus

¿Es una vacuna para “pijos”?

NO


Eficacia entre dosis
Prematuros
Lactancia materna
Seguridad
3 dosis??
Eficiencia Datos EEUU
Eficacia
Eficacia a 3 años
Eficacia prolongada
Eficacia desde 1ª dosis


Eficacia entre dosis
Prematuros
Lactancia materna
Seguridad
3 dosis??
Eficiencia Datos EEUU
Eficacia
Eficacia a 3 años
Eficacia prolongada
Eficacia desde 1ª dosis

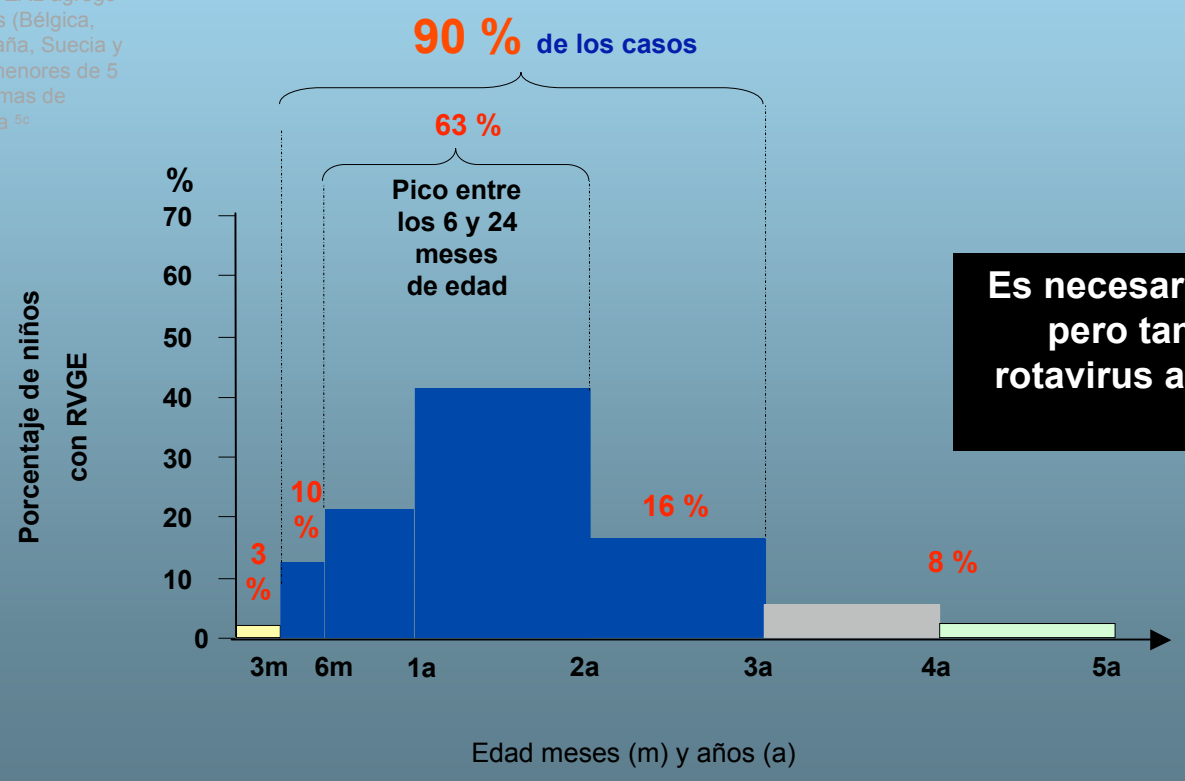
La carga de la enfermedad por rotavirus se alarga hasta los 3 años de edad

EFICACIA HASTA 3 AÑO

- **El 90 % de los casos de GERV se produce entre los 3 meses y los 3 años de edad**

El estudio observacional REVEAL agregó datos de 7 países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y RU) incluyendo 2.846 niños menores de 5 años presentando síntomas de gastroenteritis aguda [5c]

Edad de los niños con infección por rotavirus
Estudio REVEAL, datos agregados 2004-05 [5c, 6a]



Es necesaria una protección temprana pero también sostenida frente a rotavirus a lo largo de todo el período de riesgo

Efficacy of the Pentavalent Rotavirus Vaccine, RotaTeq™, against Hospitalizations and Emergency Department Visits up to 3 Years Postvaccination: The Finnish Extension Study

Timo Vesikari[1], Aino Karoven[1], Shannon Allen Ferrante[2], Jody Lawrence[3], and Max Ciarlet[3]

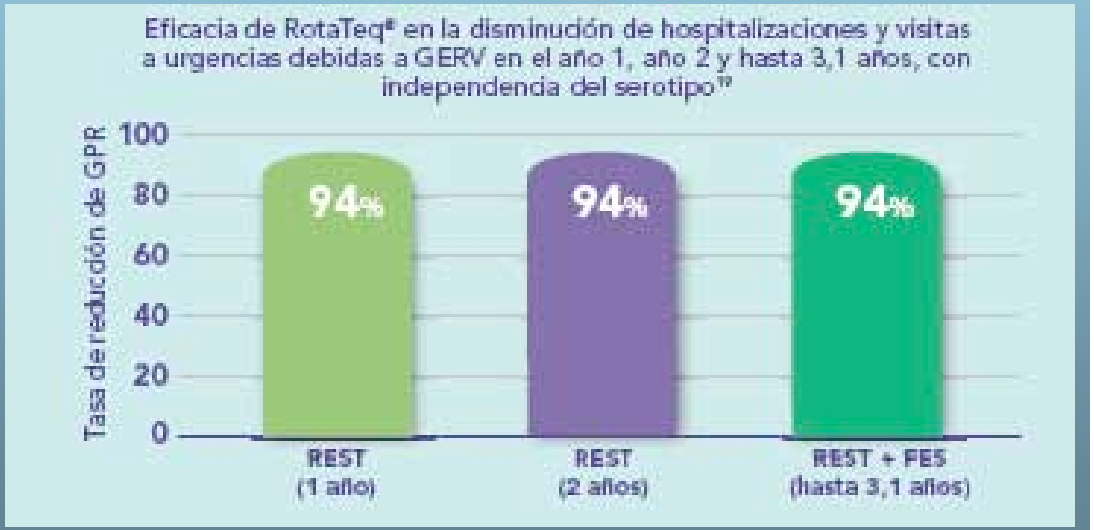
EFICACIA A 3 AÑO

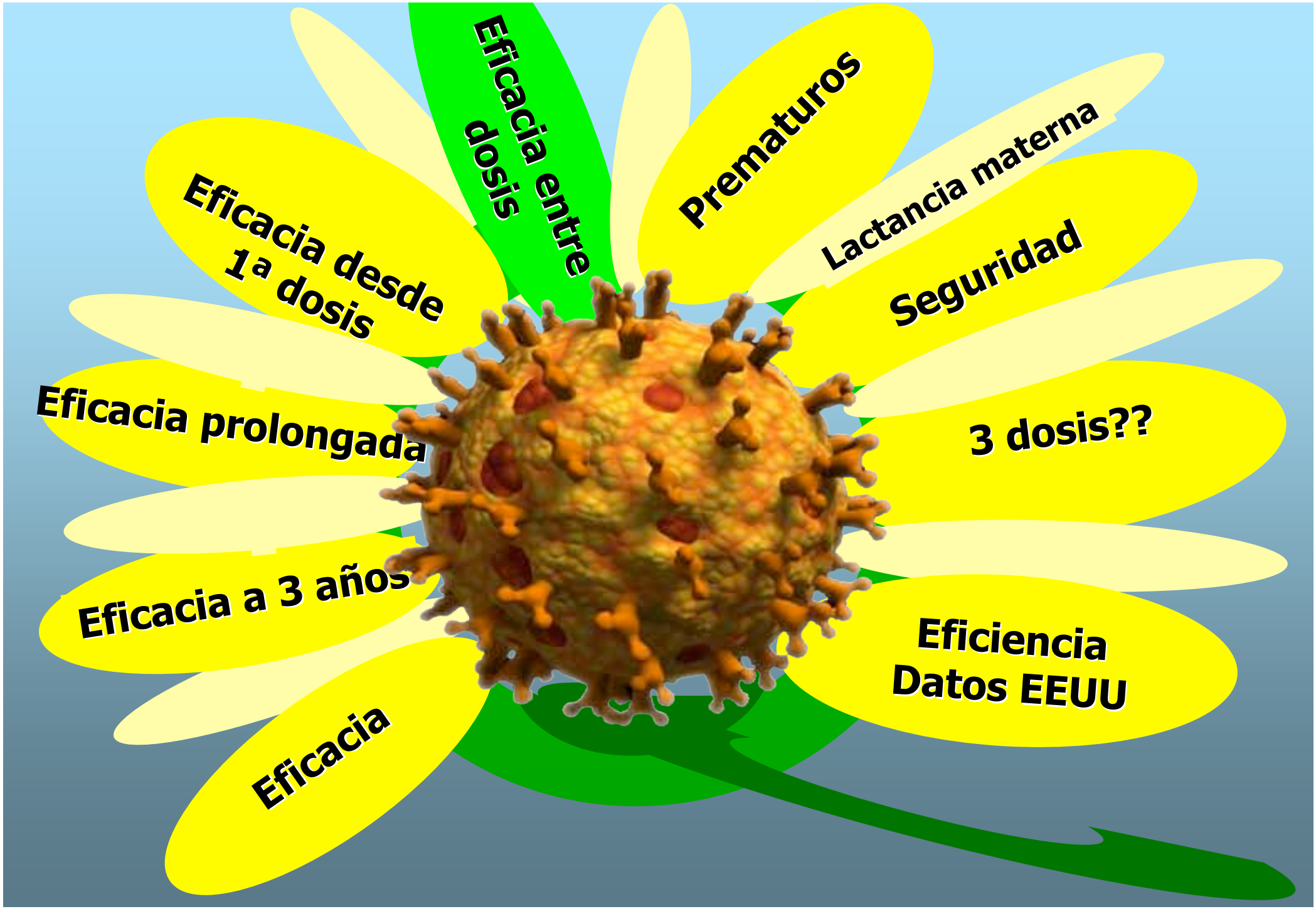
OBJETIVO: protección que confiere RotaTeq® frente a la GERV durante más de 3 años.

RESULTADOS:

. RotaTeq® ha demostrado un 94% (IC95%: 91,96) DE EFICACIA A 3.1 AÑOS: PROTECCIÓN DURADERA

. La reducción global de la utilización de recursos sanitarios es similar a la obtenida en el estudio REST (95% (IC95%:92,97): EFICACIA CONSISTENTE Y DURADERA




Eficacia entre dosis
Prematuros
Lactancia materna
Seguridad
3 dosis??
Eficiencia Datos EEUU
Eficacia
Eficacia a 3 años
Eficacia prolongada
Eficacia desde 1ª dosis

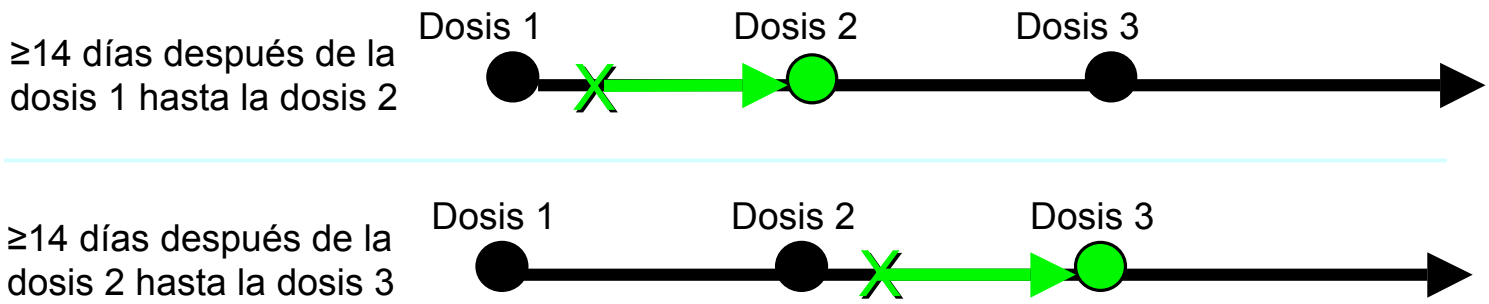
Eficacia de la vacuna pentavalente contra el rotavirus entre dosis: posibles ventajas de la protección precoz

100 %EFICACIA DESDE LA PRIMERA DOSI

OBJETIVO: Evaluar si Rotateq® confiere protección temprana (antes de completar esquema de vacunación de 3 dosis).

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

- 59.000 niños de 6-12 semanas de edad (incluidos en el estudio REST).
- Determinación de eficacia entre dosis:



1. Dennehy P. PAS 2008; resumen y presentación oral.
2. Vesikari T et al. Europediatrics 2008;póster.

Eficacia de la vacuna pentavalente contra el rotavirus entre dosis: posibles ventajas de la protección precoz

EFICACIA ENTRE DOSI

Resultados:

Análisis	Dosis 1 a Dosis 2 (IC 95%)	Dosis 2 a Dosis 3 (IC 95%)
	G1-G4	G1-G4
Análisis A: ≥14 después de la D1 hasta la D2 y ≥14 después de la D2 hasta la D3	100% (72,100)	91% (63,99)

. La vacuna es 100% eficaz desde la administración de la primera dosis.

. La protección temprana puede ser especialmente beneficiosa para los niños que comienzan la vacunación durante la estación rotavírica.

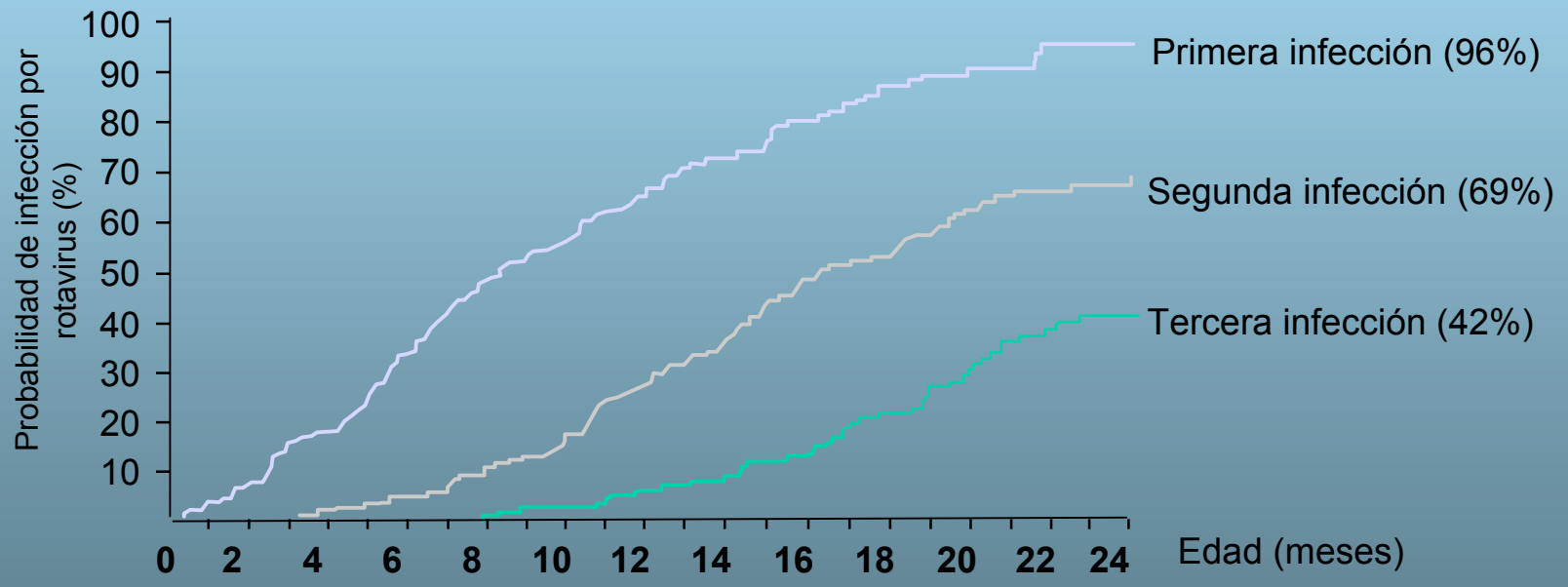
1. Dennehy P. PAS 2008;resumen y presentación oral.
2. Vesikari T et al. Europediatrics 2008;póster.

vacuna pentavalente en 3 dosis para una protección temprana, sostenida, elevada y consistente

¿Por qué 3 dosis?

La mayoría de los niños sufrirán varias infecciones por rotavirus

- La mayoría de los niños se infectarán al menos una vez antes de los dos años
- Las infecciones posteriores suelen ser por serotipos diferentes
- Tres infecciones repetidas por rotavirus confieren de manera natural una alta protección frente a la diarrea por rotavirus

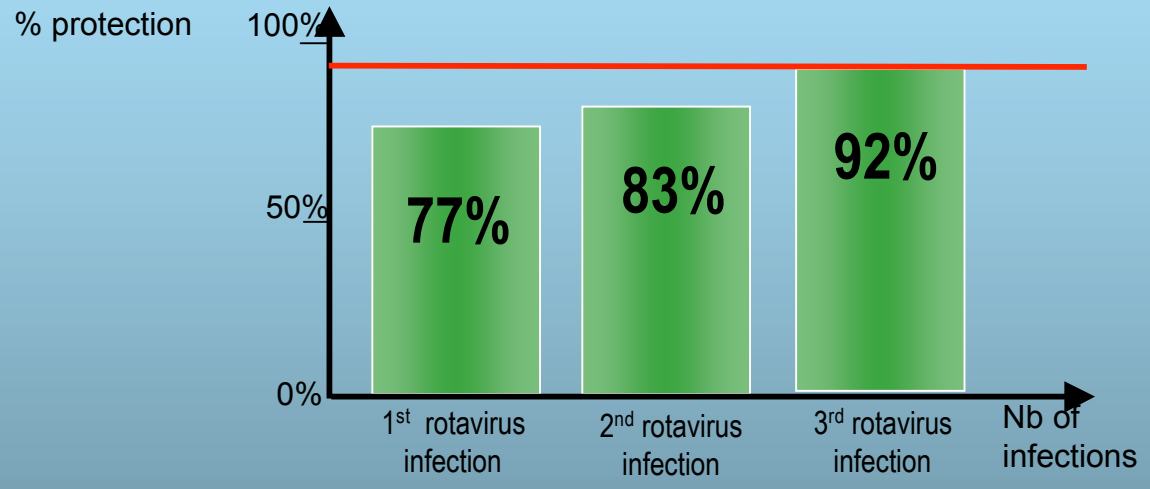


Probabilidad acumulada de sufrir una primoinfección por rotavirus e infecciones posteriores durante los primeros dos años de vida (adaptado de Velázquez, México, n = 200 niños nacidos en 1987-88)

1. Velázquez FR et al. N Engl J Med 1996;335:1022-1028.

3 dosis de vacuna oral pentavalente

- Son necesarias varias infecciones de rotavirus para obtener una alta protección
- Las infecciones sucesivas por rotavirus son normalmente debidas a tipos diferentes de rotavirus

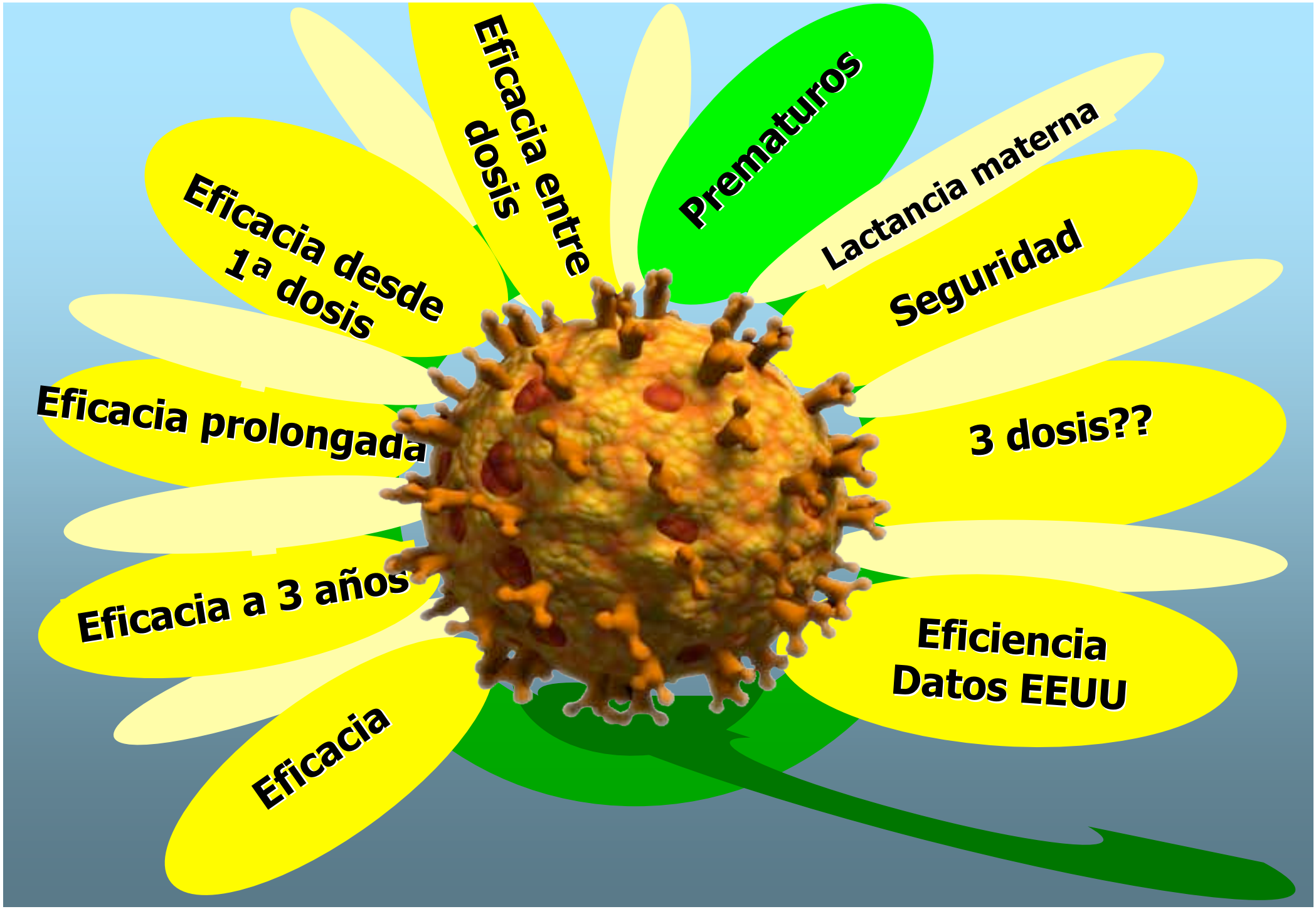


*Recurrent infections and level of protection against RV gastroenteritis**

*Figures were calculated as the percent reduction in the risk of an outcome as compared with the risk for children who were not yet infected.

observational longitudinal study conducted during 1987-88 among 200 Mexican children followed from birth to 2 years of age for occurrence of diarrhea.

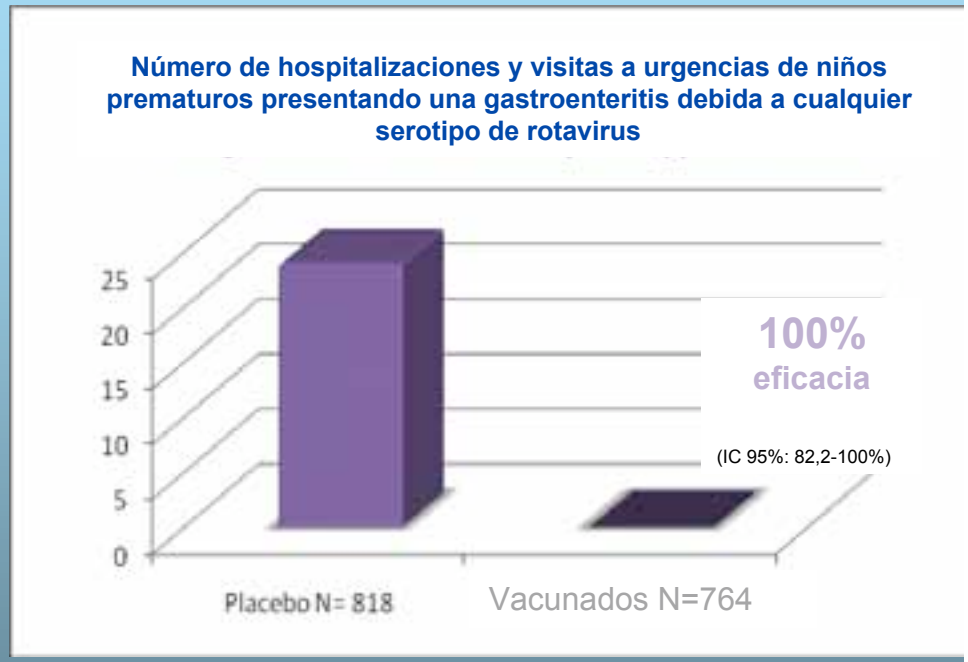
Velázquez FR et al. N Engl J Med 1996;335:1022-1028.


Eficacia entre dosis
Prematuros
Lactancia materna
Seguridad
3 dosis??
Eficiencia Datos EEUU
Eficacia
Eficacia a 3 años
Eficacia prolongada
Eficacia desde 1ª dosis

Eficacia y seguridad en niños prematuros

EFICACIA en PREMATURO

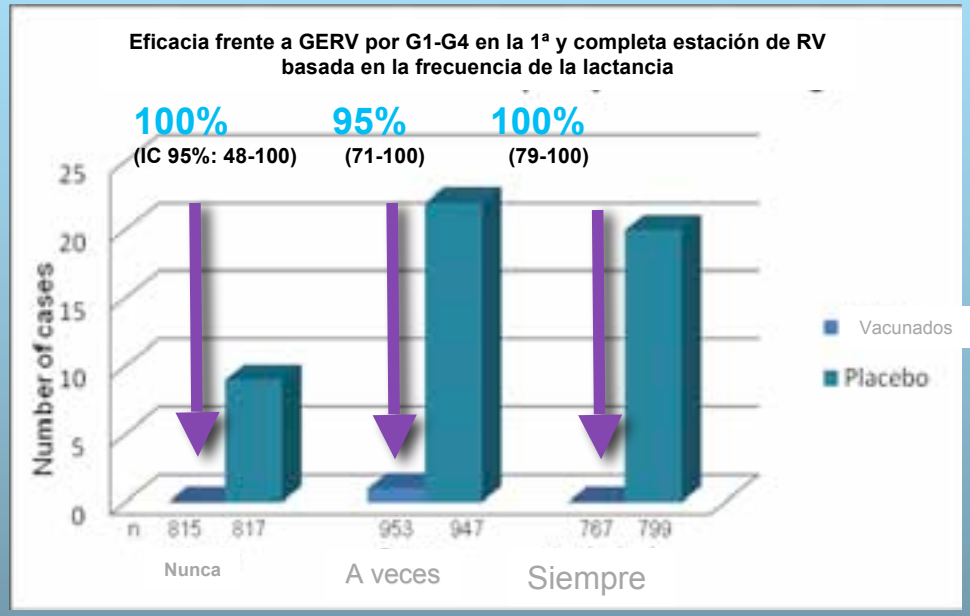
- 100% de eficacia en niños prematuros (25-36 semanas de edad gestacional), en la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas a GERV por cualquier serotipo de RV [8a]
- Eficacia de la vacuna pentavalente, después de 3 dosis, frente a GERV independientemente del serotipo en niños prematuros en el subestudio de eficacia clínica del REST [8b]



Esta vacuna ha demostrado su aplicabilidad en diversas situaciones, como en el caso de los niños prematuros, en los que demostró una eficacia y seguridad comparables a las obtenidas en los niños nacidos a término

Vacunación aplicada en diversas situaciones

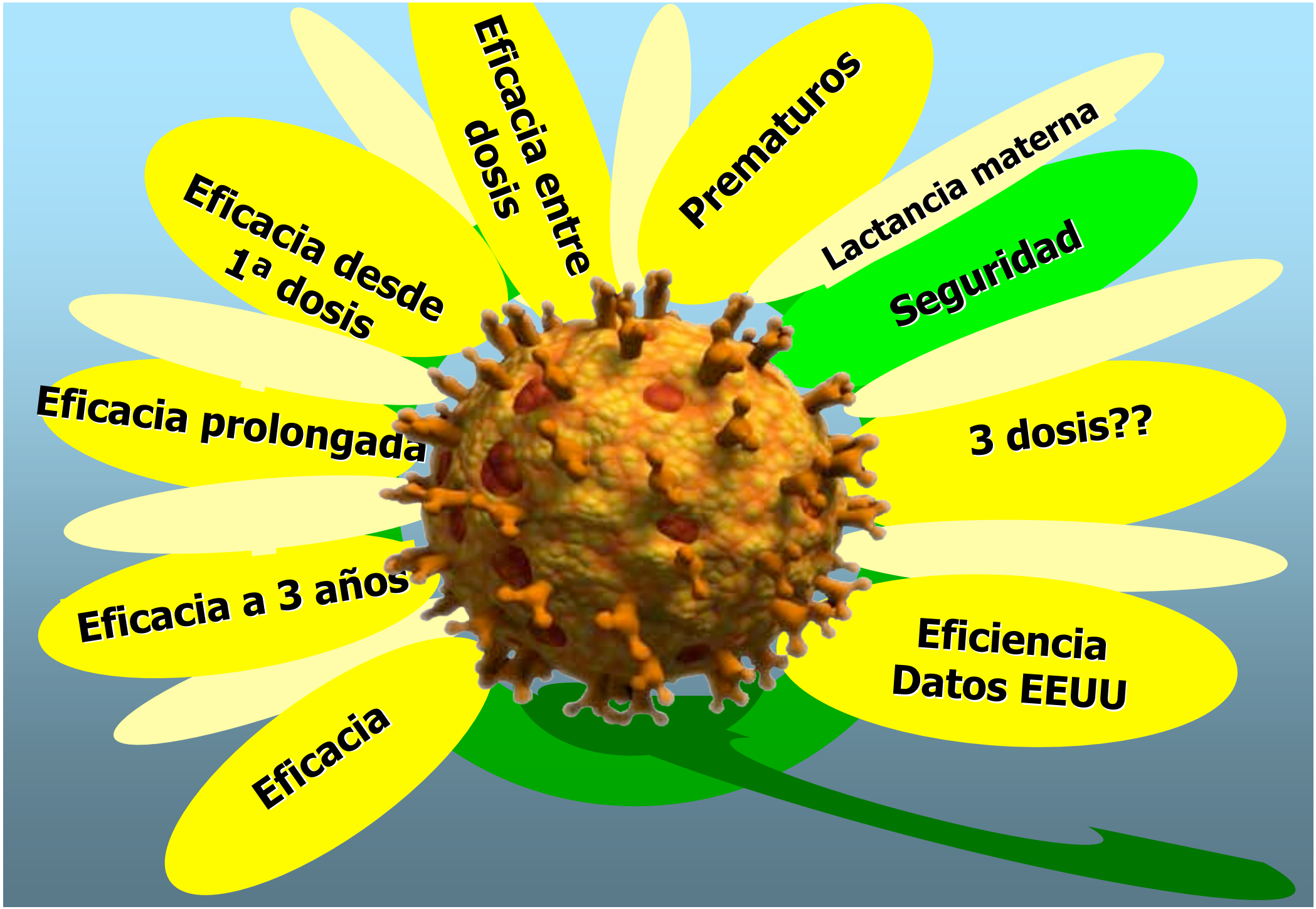
EFICACIA en Lactancia Materr



Resultados de 5.098 niños del estudio REST*, vacunados desde la edad de 6-12 semanas, de los que su estado respecto a la lactancia era conocido [13b]

- La eficacia de la vacuna frente a la GERV grave no se ve afectada por la lactancia materna [13a]

- El Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) recomienda el uso de la vacunación en niños que convivan con personas inmunodeprimidas o mujeres embarazadas[20]
- Sería preferible una vacuna frente a rotavirus con replicación viral limitada en el tracto intestinal y eliminación fecal mínima que redujera la transmisión a otros contactos[19]


Eficacia entre dosis
Prematuros
Lactancia materna
Seguridad
Eficacia desde 1ª dosis
Eficacia prolongada
3 dosis??
Eficacia a 3 años
Eficiencia Datos EEUU
Eficacia

Rotashield®: 4v humano-rhesus

- Ago 1998 – Aprobación FDA
- Oct 1998 – Recomendación ACIP
- 15 casos de invaginación (VAERS)
- Oct 1999- Wyeth retira Rotashield

VOL. 3

t Hui
us Vac

e Dennehy,
M.D., M.P.
Heyse, Ph.D
R. Shinefield
bin F. Itzler, P
Adeyi, M.P.H.,
mpens, M.D.,
M.P.H.,
ed Clark, D.V.M., Ph
. Heaton, M.D.,
udy Team

Vaccine
ritis

D., Hector A
, M.D., Pa
ercedes Ma
M.D., Luis
Juan Carlo
blo Yar
D., Silvia D
Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D.,
ouckenooghe, M.
D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D.,
irus Vaccine Study Group*

ed 2006;354:23-33.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D., Pierre Van Damme, M.D., Ph.D., Mathuram Santosham, M.D., M.P.H., Zoe Rodriguez, M.D., Michael J. Dallas, Ph.D., Joseph F. Heyse, Ph.D., Michelle G. Goveia, M.D., M.P.H., Steven B. Black, M.D., Henry R. Shinefield, M.D., Celia D.C. Christie, M.D., M.P.H., Samuli Ylitalo, M.D., Robbin F. Itzler, Ph.D., Michele L. Coia, B.A., Matthew T. Onorato, B.S., Ben A. Adeyi, M.P.H., Gary S. Marshall, M.D., Leif Gothefors, M.D., Dirk Campens, M.D., Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H., Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D., John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D., for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Rotateq®

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Hector Abate, M.D., Thomas Breuer, M.D., SueAnn Costa Clemens, M.D., Brigitte Cheuvart, Ph.D., Felix Espinoza, M.D., Paul Gillard, M.D., Bruce L. Innis, M.D., Yolanda Cervantes, M.D., Alexandre C. Linhares, M.D., Pío López, M.D., Mercedes Macías-Parra, M.D., Eduardo Ortega-Barría, M.D., Vesta Richardson, M.D., Doris Maribel Rivera-Medina, M.D., Luis Rivera, M.D., Belén Salinas, M.D., Noris Pavía-Ruz, M.D., Jorge Salmerón, M.D., Ricardo Rüttimann, M.D., Juan Carlos Tinoco, M.D., Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzábal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc., Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D., Alain Bouckenooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D., for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Rotarix®

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D.,
Pierre Van Damme, M.D., Ph.D., Mathuram Santosham, M.D., M.P.H.,
Zo[illegible] Dallas, Ph.D., J[illegible]h F. Heyse, Ph.D.,
Michel[illegible] B. [illegible]field, M.D.,
Celia [illegible] Ph.D.,
[illegible] P.H.,
Gary S. Marshall, M.D., Leif Gothefors, M.D., Dirk Campens, M.D.,
Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H.,
Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D.,
John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D.,
for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

68.038 niños

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Hector Abate, M.D.,
Thomas Breuer, M.D., SueAnn Costa Clemens, M.D., Brigitte Cheuvart, Ph.D., Felix Espinoza, M.D., Paul Gillard, M.D.,
Bruce L. Innis, M.D., Y[illegible]ntes, [illegible]inhares, M.D., [illegible]z, M.D., Mercedes Macías-Parra, M.D.,
Eduardo Ortega-[illegible] Vesta R[illegible] Luis Rivera, M.D.,
Belén Salinas, M.D., [illegible] Carlos Tinoco, M.D.,
Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzábal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc.,
Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D.,
Alain Bouckenooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D.,
for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

63.225 niños

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Riesgo de invaginación intestinal (IC95%)

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Pierre Van Damme, M.D., Ph.D., Mathuram Santosham, M.D., M.P.H., Zoe Rodriguez, M.D., Michael J. Dallas, Ph.D., Joseph F. Heyse, Ph.D., Michelle G. Goveia, M.D., M.P.H., Steven B. Black, M.D., Henry R. Shinefield, M.D., Celia D.C. Christie, M.D., M.P.H., Samuli Ylitalo, M.D., Robbin F. Itzler, Ph.D., John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D., for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

12 (vac) vs 15 (control)

RR:0.80 (0.3-1.8)

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Hector Abate, M.D., Thomas Breuer, M.D., SueAnn Costa Clemens, M.D., Brigitte Cheuvart, Ph.D., Felix Espinoza, M.D., Paul Gillard, M.D., Bruce L. Innis, M.D., Yolanda Cervantes, M.D., Alexandre C. Linhares, M.D., Pío López, M.D., Mercedes Macías-Parra, M.D., for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

6 (vac) vs 7 (control)

RR:0.85 (0.3-2.4)

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Reducción de hospitalización por GEA por rotavirus

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D.,
Michele L. Coia, B.A., Matthew T. Onorato, B.S., Ben A. Adeyi, M.P.H.,
Gary S. Marshall, M.D., Leif Gothefors, M.D., Dirk Campens, M.D.,
Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H.,
Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D.,
John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D.,
for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

95.8% [90 – 98.2%]

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Héctor Abate, M.D.,
Belén Salinas, M.D., Noris Pavía-Ruz, M.D., Jorge Salmerón, M.D., Ricardo Rüttimann, M.D., Juan Carlos Tinoco, M.D.,
Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzábal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc.,
Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D.,
Alain Bouckenooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D.,
for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

85% [70 – 93.5%]

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Rotateq®

Rotarix®

Reducción de GEA grave producida por rotavirus

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D.,
Michele L. Cora, B.A., Matthew T. Onorato, B.S., Ben A. Adeyi, M.P.H.,
Gary S. Marshall, M.D., Leif Gothefors, M.D., Dirk Campens, M.D.,
Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H.,
Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D.,
John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D.,
for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

98% [88.3 – 100%]

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis

Belén Salinas, M.D., Noris Pavía-Ruz, M.D., Ricardo Rüttimann, M.D., Juan Carlos Tinoco,
Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzábal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc.,
Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D.,
Alain Bouckenooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D.,
for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

84.8% [71 – 92.7%]

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Rotateq®

Rotarix®

Reducción de hospitalización por GEA de cualquier causa

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D.,
Michele L. Coia, B.A., Matthew T. Onorato, B.S., Ben A. Adeyi, M.P.H.,
Gary S. Marshall, M.D., Leif Gothefors, M.D., Dirk Campens, M.D.,
Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H.,
Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D.,
John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D.,
for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

58.9% [51.7 - 65%]

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Rotateq®

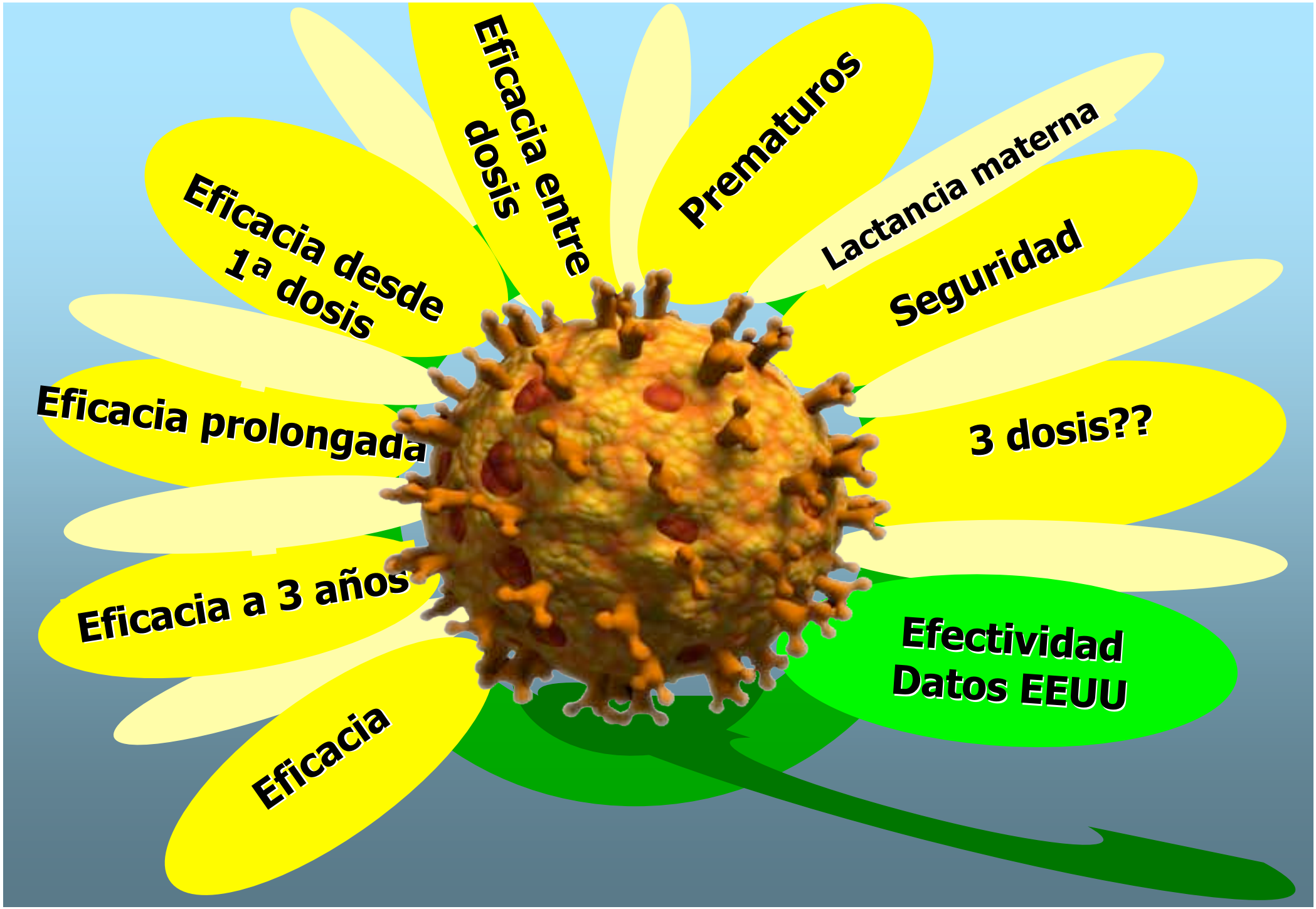
Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis

Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzábal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc.,
Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D.,
Alain Bouckenooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D.,
for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

42% [29 - 53%]

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Rotarix®


Eficacia entre dosis
Prematuros
Lactancia materna
Seguridad
3 dosis??
Efectividad Datos EEUU
Eficacia
Eficacia a 3 años
Eficacia prolongada
Eficacia desde 1ª dosis

EFECTIVIDAD

VACUNA PENTAVALENTE

“EN LA VIDA REAL”

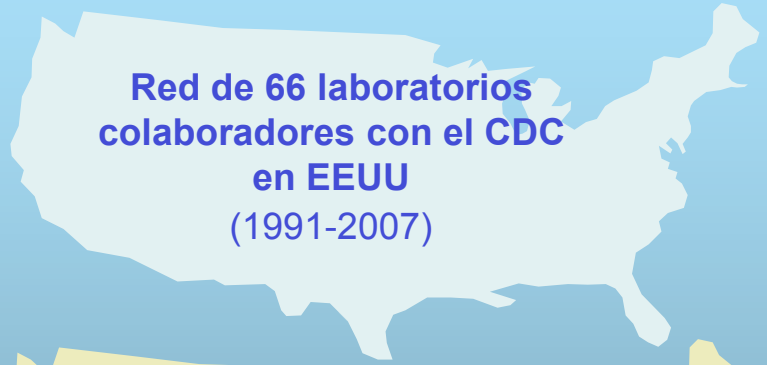
Calendario de introducción de la vacuna pentavalente en los EEUU

- Aprobación por la FDA → 3 Feb 2006
- Recomendación por el ACIP → 21 Feb 2006
- lanzamiento Vacuna → Marzo de 2006

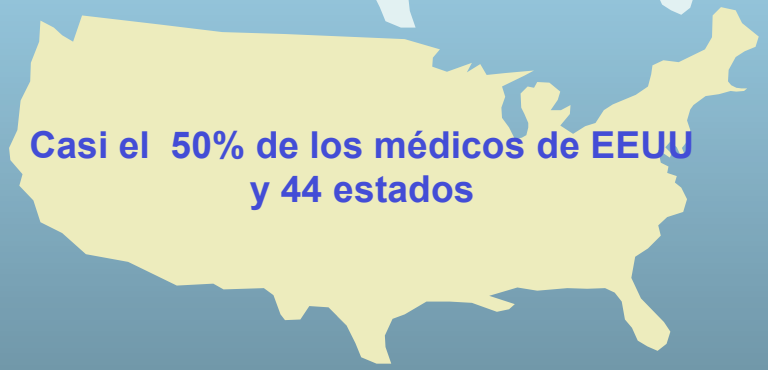
1. *http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb06.pdf*
2. *http://www.fda.gov/cber/products/rotateq.htm*
3. *Staat et al. MMWR 2008*

Alta efectividad de la vacuna pentavalente demostrada a través de amplias bases de datos y estudios independientes en EEUU

Estudio de los CDC
Datos del National Respiratory & Enteric Virus Surveillance System



QUEST Diagnostics
Datos del mayor laboratorio diagnóstico nde EEUU que cubre…→



1. *Mast C. et al. Abstract & poster IDSA 2008*
2. *Parashar et al. ACIP Oct 2008*
3. *Lieberman J. M. et al. Abstract & poster IDSA 2008*

¿Qué es Eficacia? ¿Qué es Eficiencia?

- La eficacia:

  - Mide los beneficios obtenidos en una población cuando se aplica una intervención sanitaria en condiciones ideales.
  - Se determina de forma experimental.
  - Su validez es universal, siempre que no se modifiquen las condiciones de aplicación.

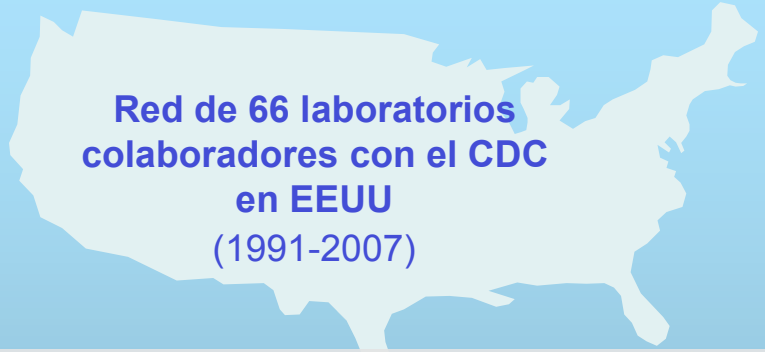
- La efectividad:

  - Mide los beneficios obtenidos en una población cuando la intervención se aplica en condiciones reales.
  - Su generalización depende de las condiciones de su aplicación y de la población a la que se aplica.

La **eficiencia** es la relación entre los beneficios que se obtienen al aplicar una intervención y los costes de su aplicación

Alta efectividad de la vacuna pentavalente demostrada a través de amplias bases de datos y estudios independientes en EEUU

Estudio de los CDC
Datos del National Respiratory & Enteric Virus Surveillance System



QUEST Diagnostics
Datos del mayor laboratorio diagnóstico nde EEUU que cubre…→

1. *Mast C. et al. Abstract & poster IDSA 2008*
2. *Parashar et al. ACIP Oct 2008*
3. *Lieberman J. M. et al. Abstract & poster IDSA 2008*

Morbidity and Mortality Weekly Report
www.cdc.gov/mmwr

Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity — United States, November 2007–May 2008

PRIMEROS DATOS DE EFECTIVIDA

- **OBJETIVO:** Analizar el impacto de la implantación de la vacuna frente a rotavirus en EEUU.

- **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:**

  Han comparado estos datos con los de 15 estaciones rotavíricas anteriores (1991-2006).

  En Febrero de 2006 se recomienda en EEUU la vacunación rutinaria frente a rotavirus.

- **COBERTURA VACUNAL:**
  - 2006-2007: 3.4% (3 dosis en niños de 13 meses)
  - 2007-2008: ~ 34% (3 dosis en niños de 13 meses)

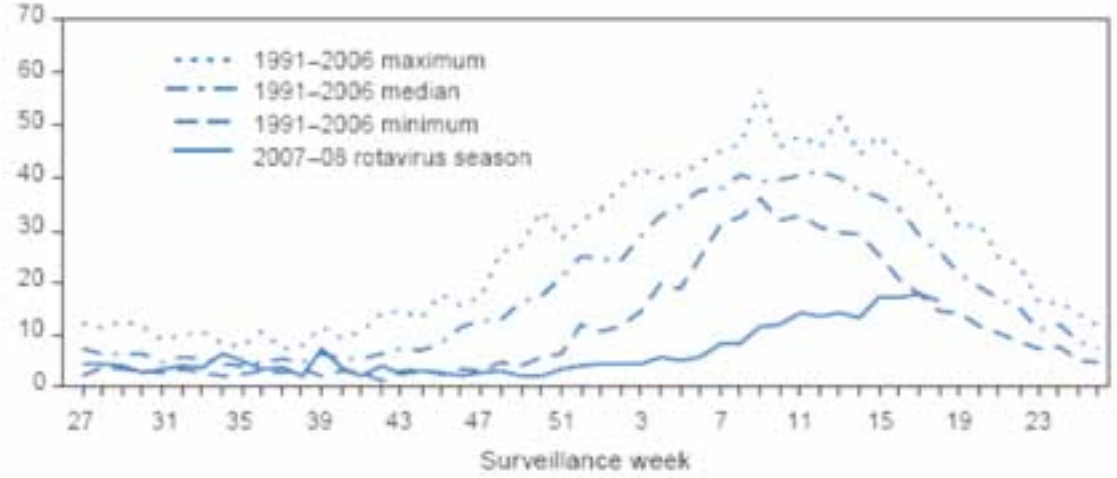
Morbidity and Mortality Weekly Report
www.cdc.gov/mmwr

Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity — United States, November 2007–May 2008

PRIMEROS DATOS DE EFECTIVIDA

RESULTADOS:

FIGURE 1. Percentage of rotavirus tests with positive results from participating laboratories, by week of year — National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, United States, 1991–2006 rotavirus seasons and 2007–08 rotavirus season*



Tras la implementación de la vacunación en EEUU, la actividad de rotavirus Durante la estación 2007-2008 retrasó su inicio (2-4 meses) y disminuyó sustancialmente su magnitud (> 50%), con respecto a estaciones anteriores

Morbidity and Mortality Weekly Report
www.cdc.gov/mmwr

Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity — United States, November 2007–May 2008

PRIMEROS DATOS DE EFECTIVIDA

RESULTADOS:

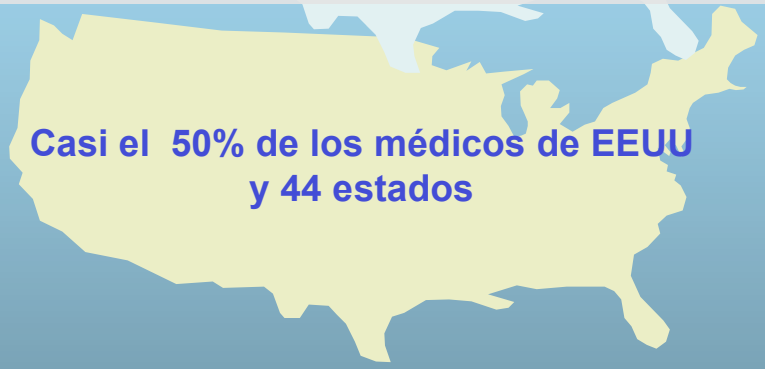
Rotavirus positivos en el año 2006, 2007 y 2008, en hospitalizaciones, visitas a urgencias y visitas al médico.

Alta efectividad de la vacuna pentavalente demostrada a través de amplias bases de datos y estudios independientes en EEUU

Estudio de los CDC
Datos del National Respiratory & Enteric Virus Surveillance System

Red de 66 laboratorios colaboradores con el CDC en EEUU
(1991-2007)

QUEST Diagnostics
Datos del mayor laboratorio diagnóstico nde EEUU que cubre…→



1. *Mast C. et al. Abstract & poster IDSA 2008*
2. *Parashar et al. ACIP Oct 2008*
3. *Lieberman J. M. et al. Abstract & poster IDSA 2008*

Decline in Rotavirus Cases in the U.S. After Licensure of a Live, Oral Rotavirus Vaccine

Jay M. Lieberman[1,2], Xioahua Huang[3], Eileen Koski[4], Harvey Kaufman[5], Richard Furlanetto[6], Herman Hurwitz[7], Pradeep Ragothaman[5], Marsha Green[4]
[1]Quest Diagnostics Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA; [2]Focus Diagnostics, Cypress, CA; [3]Quest Diagnostics, Norristown, PA; [4]Quest Diagnostics, Lyndhurst, NJ; [5]Quest Diagnostics, Madison, NJ; [6]Quest Diagnostics Nichols Institute, Chantilly, VA; [7]Quest Diagnostics, Philadelphia, PA

- **CARACTÉRÍSTICAS:**

- Para evaluar el impacto de la vacunación, se analizaron los test frente a rotavirus realizados en un laboratorio de referencia nacional (Quest diagnostics) en EE.UU.,

- durante la temporada de rotavirus de diciembre de 2003 a junio de 2008.

- El laboratorio realiza una media de 27625 test de rotavirus al año.

Decline in Rotavirus Cases in the U.S. After Licensure of a Live, Oral Rotavirus Vaccine

Jay M. Lieberman[1,2], Xioahua Huang[3], Eileen Koski[4], Harvey Kaufman [5], Richard Furlanetto[6], Herman Hurwitz[7], Pradeep Ragothaman[5], Marsha Green[4]
[1]Quest Diagnostics Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA, [2]Focus Diagnostics, Cypress, CA; [3]Quest Diagnostics, Norristown, PA; [4]Quest Diagnostics, Lyndhurst, NJ; [5]Quest Diagnostics, Madison, NJ; [6]Quest Diagnostics Nichols Institute, Chantilly, VA, [7]Quest Diagnostics, Philadelphia, PA

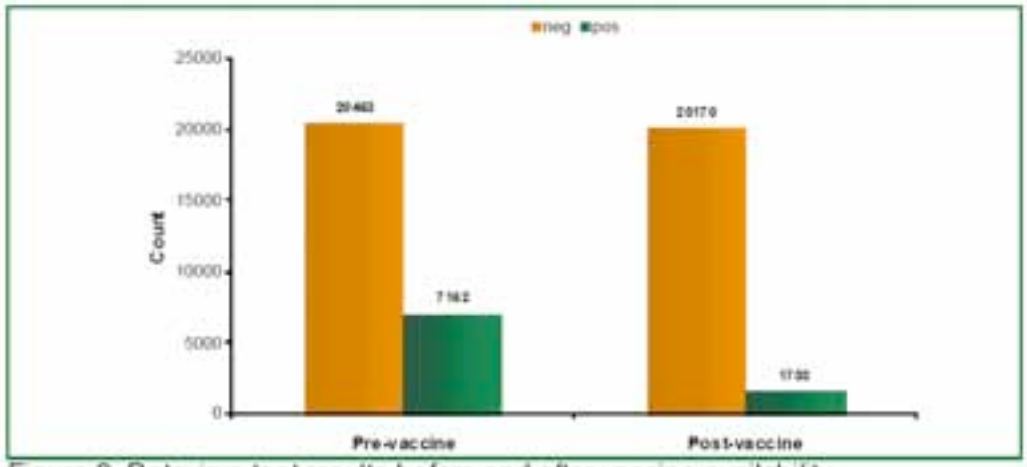


Figure 2. Rotavirus test results before and after vaccine availability.

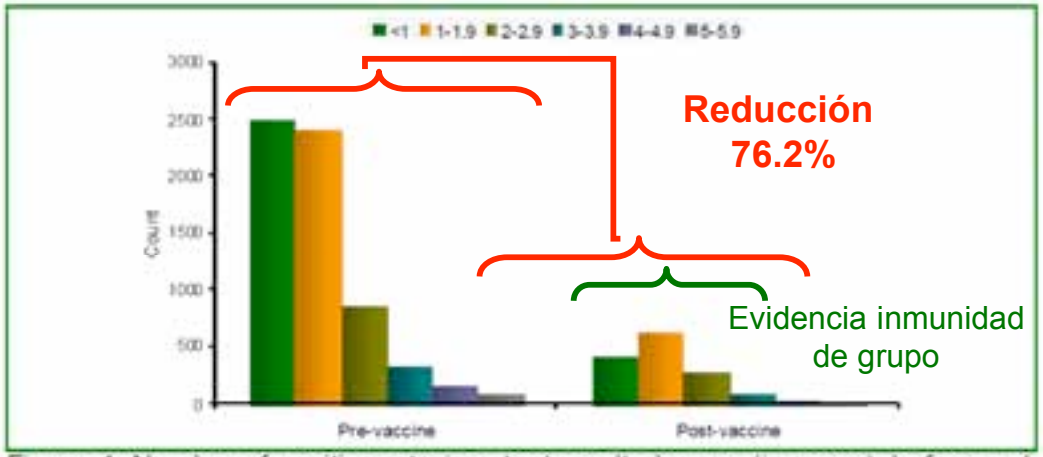


Figure 4. Number of positive rotavirus test results by age (in years), before and after vaccine availability.

- Reducción del 76,2% de RV+.
  tras la introducción de la vacuna, especialmente en los menores de 1 año.
- Descenso medio mayor del esperado aú con una cobertura vacunal del 49 % (con menos 1 dosis administrada)
- Reducción de casos en todas las edades incluso en los mayores de 2 años que no habrían podido vacunarse (debido a la implantación reciente de la vacuna)
- Los datos muestran evidencia de inmunidad de rebaño.

Reducción local de la enfermedad por RV con RotaTeq en varios hospitales importantes de EEUU

MISURI
Kansas City
-88% hospitalizaciones[5a]
70 casos de GERV en 2008 frente a una media de 318 / año durante los 5 años previos a la vacuna [5b]
De los 70 ingresos por RV, sólo 39 eran niños elegibles por la edad que habían recibido la vacuna contra el RV [5a]

MASACHUSETS
Worcester
-95% detecciones de RV[6a]
Temporada de RV 2008 frente a temporadas de RV 2003-2006 – Todo los grupos de edad [6b]
Número de casos pediátricos de GERV: media de 65 (intervalo: 58-72) antes de 2007; 3 en 2008. [6b]

Estado de NUEVA YORK 7a
-84% hospitalizaciones [7b]
Niños desde 1 mes hasta 18 años, temporada 2008 comparada con el período 2005-2007[7b, c]

TEXAS
Galveston
-91% casos extrahospitalarios [3a]
Sin grupos de edad definidos.
156 casos de GERV en 2000/2001 [3a]
14 casos de GERV en 2007/2008. 3a

FILADELFIA
Children's Hosp of Philadelphia
-87% casos extrahospitalarios [1a]
36 casos en la temporada 2007-2008 frente a 271 en 2005-2006 [1a]
Todos los grupos de edad. Tasa de cobertura estimada de ~60% [1b]

Houston
-85 a -89% hospitalizaciones[4a]
Lactantes de 15 días a 23 meses de edad[4b]
Pacientes positivos para RV en la temporada 2008 [4b-c]: se comparó la situación vacunal de una cohorte de casos positivos para RV dos cohortes simultáneas diferentes: pacientes con infección respiratoria aguda y pacientes con GEA negativa para RV[4c]

St Christopher's Hosp.
-94% hospitalizaciones [2a]
38 casos en la temporada 2008 frente a una media de 127 en 2000/2006 [2b-c]
Niños de 6-11 meses de edad [2a]

1. *Clark HF et al. 2009 (en imprenta)*
2. *Daskalaki I et al. IDSA Octubre 2008 (póster)*
3. *Patel JA et al. IDSA Octubre 2008 (póster)*
4. *Boom J et al. IDSA Octubre 2008 (resumen)*
5. *Harrison CJ et al. IDSA Octubre 2008 (póster)*
6. *Hatch S et al. IDSA Octubre 2008 (póster)*
7. *ACIP Meeting Minutes http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-oct08.pdf (última visita 16/01/2009)*

La gran eficacia de RotaTeq ha sido una constante en los diferentes estudios realizados a lo largo de EEUU

	REGIÓN	TÍTULO DEL RESUMEN	AUTOR	COMUNICACIÓN
Departamento de Salud del Estado de NY y CDC	Nueva York	Reduction in New York hospitalisations for Reduction in diarrhea and rotavirus	Chang et al.	ACIP Oct 2008 Meeting Minutes
Estudio de Merck	EEUU	Post-licensure effectiveness of RotaTeq® in preventing gastroenteritis	Christopher Mast	IDSA/ICAAC 2008 Resumen/Póster
Estudios de los CDC	EEUU	Monitoring the uptake and impact of the new US rotavirus vaccination program	Umesh Parashar CDC	MMWR
	Texas/Houston	Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine (RV5) in US clinical practice	Julie Boom	IDSA/ICAAC 2008 Resumen
Estudio de diagnóstico de laboratorio	EEUU	Decline in rotavirus cases in the U.S. after licensure of a live, oral rotavirus vaccine	Jay M. Lieberman	IDSA/ICAAC 2008 Resumen/Póster
Estudios de hospital/ investigador	Texas/Galveston	Reduction of severe rotavirus gastroenteritis following the routine use of live, oral, pentavalent rotavirus vaccine	Janak A. Patel	IDSA/ICAAC 2008 Resumen/Póster
	Norte de Filadelfia	Epidemiology of rotavirus-associated hospitalisations pre- and post-implementation of immunization: North Philadelphia, 2000-2008	Irini Daskalaki	IDSA/ICAAC 2008 Resumen/Póster
	Kansas City	Fewer 2008 hospitalisations for rotavirus (RV) in Kansas City, two years post RV vaccine	Christopher J. Harrison	IDSA/ICAAC 2008 Resumen/Póster
	Masachusets	Rapid decline in pediatric rotavirus cases following introduction of rotavirus vaccine, Massachusetts	Steven Hatch	IDSA/ICAAC 2008 Resumen/Póster
	Filadelfia	Decline in rotavirus (RV) gastroenteritis (GE) presenting to the Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) after introduction of pentavalent rotavirus vaccine	Clark HF et al	Publicación en 2009 (en imprenta)

Interrogantes y retos inmediatos

- Datos epidemiológicos – Instaurar sistemas de vigilancia epidemiológica
- Estudios farmacoecónómicos nacionales
- Vacunación en niños de más de 6-8 meses
- Vacunación en situaciones especiales
- Información y formación
- Progresar en la implantación precoz de la vacuna en países subdesarrollados

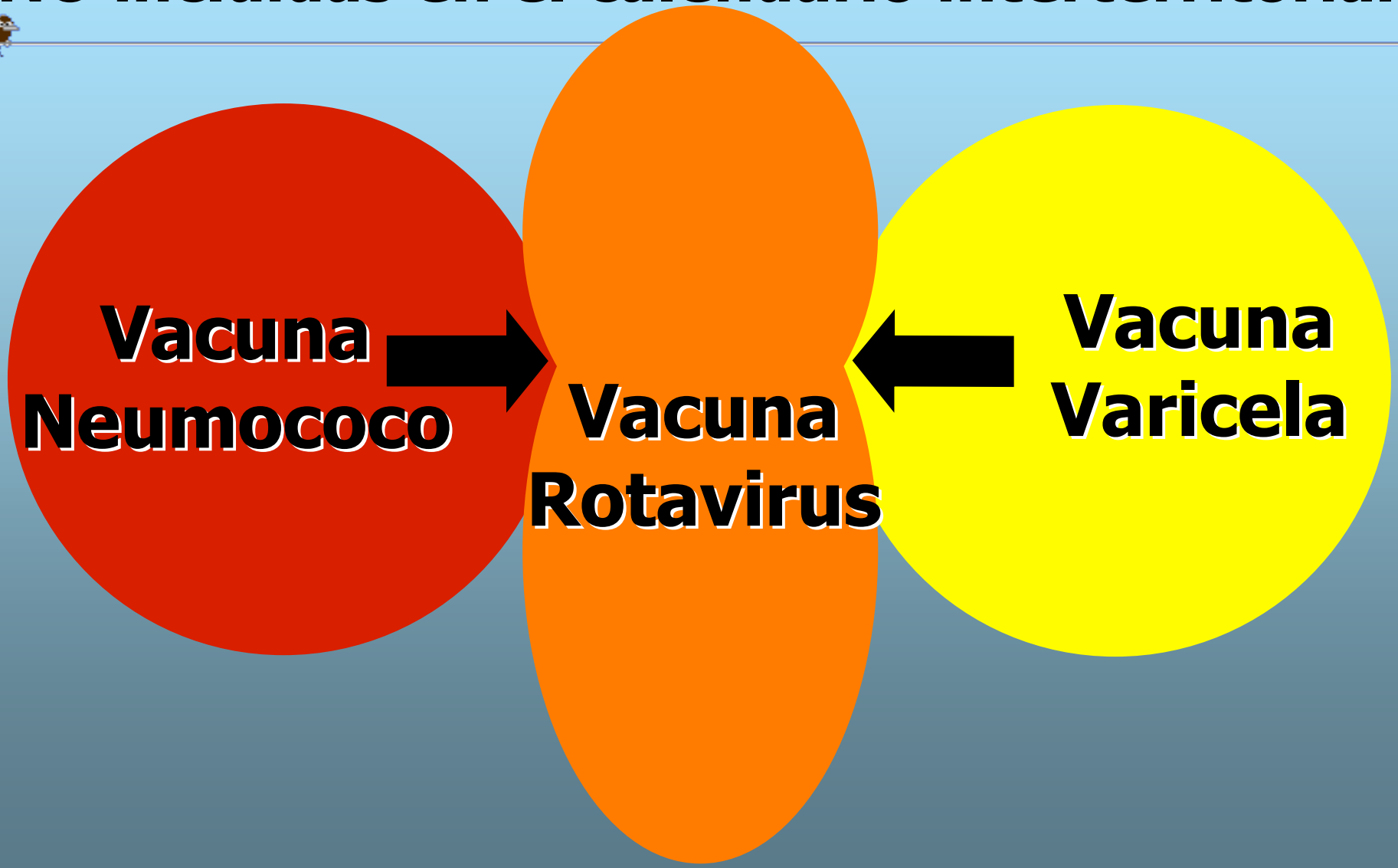
Vacunas Pediátricas (< 3 años)
NO incluidas en el calendario interterritorial

Vacuna Neumococo

Vacuna Rotavirus

Vacuna Varicela

Vacunas Pediátricas (<3 años)
NO incluidas en el calendario interterritorial



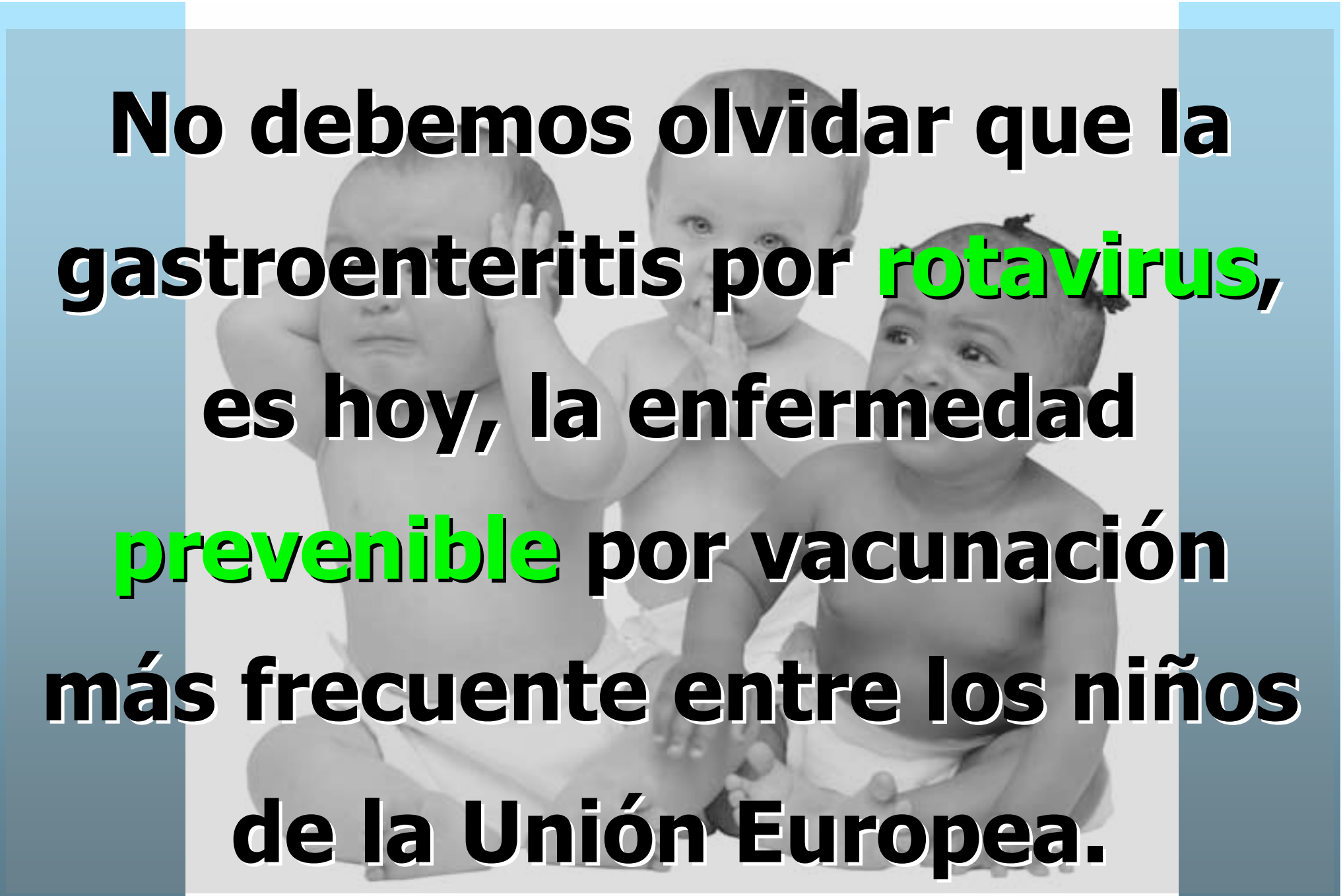
Vacuna Antirrotavirus "A"
de laboratorio "A"

Vacuna Antirrotavirus "B"
de laboratorio "B"

Modelo práctico de implantación de una nueva vacuna en calendario

Pediatra Industria Administración

Rotavirus
Otras patologías
Otras patologías
Pediatras,
Expertos,
Gestores,…
Sistema
sanitario
¡No perdamos
la perspectiva!



No debemos olvidar que la gastroenteritis por rotavirus, es hoy, la enfermedad prevenible por vacunación más frecuente entre los niños de la Unión Europea.

Soriano-Gabarró M et al. JPID 2006

¡ Gracias !